Aus der Abteilung Allgemeine Neurologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Dichgans
der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

SERIENSTIMULATION DES NERVUS ACCESSORIUS ZUR FRÜHDIAGNOSE DER MYASTHENIA GRAVIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
JAN UDO FITZNER
aus Stuttgart

1984

UNIV.
LEIDEN
LIBR.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536524_0005

Aus der Abteilung Allgemeine Neurologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Dichgans
der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

SERIENSTIMULATION DES NERVUS ACCESSORIUS ZUR FRÜHDIAGNOSE DER MYASTHENIA GRAVIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
JAN UDO FITZNER
aus Stuttgart

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Schumm
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Stöhr

Abstract

- Jan Udo Fitzner

- Serienstimulation der Nervus accessorius zur Frühdiagnose der Myasthenia gravis.

1. In der vorliegenden Arbeit wurde der Harvey-Masland-Test (Reizmodus: 6 Stimuli bei einer Frequenz von 3/sec. und supramaximaler Stromstärke) für den M.trapezius bei Reizung des N.accessorius entwickelt und standardisiert.

2. Im systematischen Vergleich mit einer herkömmlichen Methode (Ableitung vom M.abductor poll.brevis bei Reizung des N.medianus) erwies sich die Trapeziusableitung dieser als hochsignifikant überlegen. Bei Untersuchungen in Ruhe, nach Ermüdung, sowie bei zwei verschiedenen Temperaturen stieg bei 26 Myastheniepatienten die Nachweisquote von durchschnittlich 47% am M.abd.poll.br. auf durchschnittlich 74% am M.trapezius. Wird der M.trapezius in warmem und ermüdetem Zustand untersucht, liegt sie bei 90%.
   Mit dem aus den Untersuchungen an 11 gesunden Probanden ermittelten Vertrauensbereich bis zu einem Dekrement von einschließlich -7% ergaben sich keine falsch positiven Ergebnisse.

3. Die Erwärmung der Muskeln von 32°C auf 36°C brachte eine Verbesserung der Nachweisquote um durchschnittlich 5.5% mit sich.
   Größeren Einfluß zeigte die Ermüdung mittels eines 4/sec.-Reizes von 1 Minute Länge bei submaximaler Stromstärke. Hierbei stieg die Nachweisquote signifikant um ca. 20% an. 20 Sekunden nach Ende des Ermüdungsreizes war dieser Effekt jedoch noch nicht voll ausgeprägt. Die stärksten Dekrementverschiebungen traten - bei großer Variabilität der Verläufe - um die 4. Minute nach Reizende auf.

4. Messungen der posttetanischen Facilitation schließlich ergaben in verschiedenen Reiz- und Auswertungsprogrammen zu viele falsch positive und falsch negative Befunde (zwischen ca. 40 und 70%) und waren daher zur Diagnosestellung nicht geeignet.

Die Einführung der Trapeziusableitung in die Myastheniediagnostik vermag die große Zahl falsch negativer Befunde, die bei der Untersuchung distaler Muskeln auftreten, deutlich zu reduzieren. Darüberhinaus spricht für die Wahl des N.accessorius seine oberflächliche Lage im seitlichen Halsdreieck, die ihn leicht zugänglich und mit geringer Stromstärke selektiv reizbar macht. Dies und der Umstand, daß er ausschließlich motorische Fasern führt, erklärt als weiteren Vorteil die geringe Schmerzhaftigkeit der Methode.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURSTAND	4
2.1 Die Physiologie der neuromuskulären Überleitung	4
2.2 Die Pathogenese der Myasthenia gravis	6
2.3 Diagnostik	11
2.3.1 Die Nadelmyographie bei Myasthenia gravis	12
2.3.2 Das Einzelfaser-EMG	13
2.3.3 Die Serienstimulation	15
2.3.3.1 - Die Stimulation	16
2.3.3.2 - Die Ableitung	16
2.3.3.3 - Aufzeichnung, Erdung, Isometrie	17
2.3.3.4 - Welche Muskeln können gereizt werden?	19
2.3.3.5 - Welche Muskeln sollten gereizt werden?	20
2.3.3.6 - Befunde	22
2.3.3.7 - Der Temperatureinfluß	26
2.3.3.8 - Posttetanische Facilitation und posttetanische Erschöpfung	27
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	30
3.1 Material und Methodik	30
3.1.1 Einteilung der untersuchten Probanden	30
3.1.2 Geräte und Elektroden	33
3.1.3 Details der Elektrodenpositionen	34
3.2 Teil 1: M.trapezius/Erwärmung/Ermüdung	39
3.2.1 Reizprogramme	39
3.2.2 Ergebnisse	43
3.2.2.1 - Kontrollgruppe	43
3.2.2.2 - Patientenbefunde	45
3.2.3 Statistische Auswertung	47
3.3 Teil 2: Facilitation	58
3.3.1 Reizprogramme	58
3.3.2 Ergebnisse	60

Seite

4. DISKUSSION 61

5. ZUSAMMENFASSUNG 79

6. LITERATURVERZEICHNIS 80

7. VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN 90

1. EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG

Die Myasthenia gravis ist eine durch pathologisch gesteigerte Ermüdbarkeit der quergestreiften Muskulatur gekennzeichnete Erkrankung. Zunächst durchaus funktionstüchtige Muskeln sind nach längerer Inanspruchnahme derart erschöpft, daß sie ihre Aufgabe nicht mehr erfüllen können. Aufgedeckt wird die Störung meist rasch bei wiederholter Durchführung der gleichen Bewegung, z.B. Öffnen und Schliessen der Faust, Anheben des Kopfes im Liegen. Die Kraft läßt dann schnell nach, bis hin zur vollständigen "Ermüdungslähmung", sie erholt sich aber nach kurzer Ruhe wieder.

Doppeltsehen und Ptosis sind oft die ersten Symptome des Leidens, gefolgt von Schluck- und Sprechstörungen (77). Eine vitale Gefahr tritt bei Befall der Atemmuskulatur auf. Typischerweise nehmen alle Erscheinungen im Laufe des Tages und nach körperlichen Anstrengungen an Stärke zu.
Die Myasthenie tritt bei beiden Geschlechtern und in allen Altersstufen auf, Frauen sind allerdings doppelt so oft betroffen wie Männer (98). Das Hauptmanifestationsalter liegt bei Frauen im dritten Lebensjahrzehnt, bei Männern im sechsten und siebten (77).
Die Angaben zur Praevalenz der Krankheit schwanken bei verschiedenen Autoren zwischen 25 und 100 Erkrankten, bezogen auf 1 Million Einwohner, (3, 105, 111) und Szobor (105) rechnet mit jährlich 4-5 Neuerkrankungen pro Million Menschen.

Im Jahr 1672 veröffentlichte der englische Arzt Thomas Willis die Krankengeschichte einer Patientin, die an einer Schwäche der Willkürmuskulatur litt, und deren Zustand sich nach Ruhe wieder besserte (110). Dieser Text wird heute allgemein als Erstbeschreibung der Krankheit angesehen (108). Weitere Meilensteine in der Myastheniegeschichte sind dann die Arbeiten von Erb (37) und Goldflam (42), die in den Jahren 1879 bzw. 1893 erschienen. Darin beschrieben die Autoren detailliert die Symptomatik der Myasthenie und arbeiteten heraus, daß es sich bei dem beobachteten Symptomenkomplex um eine selbständige Krankheitseinheit handelt.
Der heute gültige Name "Myasthenia gravis pseudoparalytica" geht auf die Veröffentlichung zweier Krankengeschichten durch Jolly zurück (61). Er setzte den Ausdruck "pseudoparalytica" hinzu, da sich damals keinerlei

strukturelle Veränderungen bei den post-mortem-Untersuchungen finden ließen. Im Jahre 1899 wurde die Krankheit dann offiziell mit diesem Namen benannt (108).

Jolly war es auch, der 1895 die myasthenische Ermüdbarkeit als erster mit einer (freilich noch recht ungenauen) elektrophysiologischen Methode demonstrierte.

Der wesentliche Fortschritt in der Elektrodiagnostik der Myasthenie kam aber erst 1940/41, als Harvey und Masland die supramaximale Nervenreizung, die bis dahin nur im Tierexperiment Verwendung gefunden hatte, auch für ihre Untersuchungen am Menschen übernahmen (47, 48).

In früheren Experimenten war eine entscheidende Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Resultate, nämlich eine stets gleich erfolgende Reizung, nicht erfüllt gewesen. Dadurch, daß Harvey und Masland nun eine Stärke des Reizstromes wählten, die genügend hoch war, daß verlässlich jede Faser des Nerven erregt wurde, gelang es, die Reizung zu normieren und damit reproduzierbar zu machen. Erst jetzt konnten die Muskelantworten miteinander verglichen und quantitativ analysiert werden, und es gelang damit auch, das elektromyographische Erscheinungsbild des myasthenischen Muskels exakt zu erfassen: Seit ihren Experimenten gilt der Amplitudenabfall der Muskelantwortpotentiale zu Beginn einer wiederholten supramaximalen Reizung als Charakteristikum eines myasthenischen Muskels.

Der Nachteil der Methode nach Harvey und Masland ist die große Zahl falsch negativer Befunde. Deshalb muß versucht werden, die Empfindlichkeit dieser Methode zu steigern.

Fragestellung der vorliegenden Arbeit

1. Mit den heute gebräuchlichen Ableitungen von den kleinen Handmuskeln gelingt der Nachweis des charakteristischen Amplitudenabfalls nur bei rund 50% der Myastheniepatienten (78). Bessere Resultate wurden durch Ableitung von dem proximal gelegenen M.deltoideus erzielt (85). Doch ist der Test wegen der einzustechenden Nadelelektroden zur Reizung des Plexus brachialis nicht ungefährlich (Pleuraverletzungen!).

   Wir beschreiben in dieser Arbeit eine neue Methode: den Harvey-Masland-Test, ausgearbeitet für den M.trapezius bei Reizung des N.accessorius.

Gründe, diesen Test zu entwickeln, waren:

- Durch die Verwendung von Oberflächenelektroden ist der Test nicht invasiv und ungefährlich.
- Die Untersuchung des M.trapezius läßt eine hohe diagnostische Aussagekraft erwarten, da es sich um einen proximalen, von einem Hirnnerven versorgten Muskel handelt, der erfahrungsgemäß sehr häufig bei der Myasthenia gravis betroffen ist.
- Der N.accessorius ist durch seine oberflächliche Lage im lateralen Halsdreieck gut zugänglich, so daß seine Reizung technisch weniger Schwierigkeiten bereitet, als dies bei anderen proximalen Muskeln der Fall ist.
- Zudem ist die Reizung des N.accessorius weniger unangenehm,
- da eine vergleichsweise geringe Reizspannung genügt und
- es sich um einen rein motorischen Nerven handelt, also keine sensiblen Fasern miterregt werden.
- Als stammnaher Muskel kühlt der M.trapezius nicht so leicht aus, was ihn weiterhin von distalen Muskeln unterscheidet. Deshalb sind die hier zu erhebenden Befunde weniger anfällig für Temperaturschwankungen.

Die Wertigkeit des Verfahrens wird in einer anschliessenden Untersuchung an 26 Myastheniepatienten und 11 Kontrollpersonen überprüft und mit den Ergebnissen einer herkömmlichen Methode - Ableitung von M.abductor pollicis brevis bei Reizung des N.medianus - verglichen.

2. Es ist bekannt, daß die Aussagekraft des Harvey-Masland-Testes an einem kühlen Muskel geringer ist, als an einem warmen (8, 10, 11, 28, 86, 87). In diesen Arbeiten wurden die Muskeln unter experimentellen Bedingungen über einen weiten Temperaturbereich hin untersucht. Unklar ist dagegen, ob und wie stark sich schon geringe Temperaturschwankungen, wie sie unter Routinebedingungen im EMG-Labor auftreten können, auf die Nachweisquote des Verfahrens auswirken. Wir untersuchten deshalb systematisch bei 32°C und 36°C und legen Zahlenmaterial vor, das es gestattet, diesen Effekt konkret einzuschätzen.

3. Im Anschluß an eine kurzzeitige tetanische Reizung verbessert sich die neuromuskuläre Überleitung vorübergehend, dann jedoch tritt der myasthenische Block verstärkt in Erscheinung. Dieser "posttetanische Zyklus" wurde von Desmedt (28) erstmals beschrieben, später jedoch von verschiedenen Autoren (67, 80, 100) infragegestellt.

Wir haben beide Teile des Zyklus in mehreren Versuchsanordnungen untersucht mit der Fragestellung, ob

a) beide Komponenten regelmäßig nachweisbar sind, und ob sie sich
b) für die Diagnostik nützen lassen und geeignet sind, die Zahl falsch negativer Befunde weiter zu reduzieren.

2. LITERATURSTAND

Der Myasthenia gravis liegt eine Störung der Impulsüberleitung vom Nerven auf den Muskel zugrunde.
Im Folgenden soll kurz der derzeitige Stand der pathogenetischen Kenntnisse umrissen werden:

2.1 Die Physiologie der neuromuskulären Überleitung

Zwischen motorischer Nervenfaser und Muskelfaser ist ein anatomisch und funktionell eigenständiges Bindeglied eingeschaltet, die Synapse. Nervenende (praesynaptische Membran) und ein spezialisierter Teil der Muskelfasermembran (postsynaptische Membran) sind einander flächig angenähert und schließen zwischen sich den synaptischen Spalt ein.
Wird die Nervenendigung durch einen eintreffenden Impuls depolarisiert, setzt sie den Überträgerstoff Acetylcholin (ACh) frei. Das ACh diffundiert durch den synaptischen Spalt und wird an der postsynaptischen Membran durch Rezeptoren gebunden. Dadurch kommt es zu einer drastischen Permeabilitätsänderung der postsynaptischen Membran, die nun für kleine Kationen, besonders für Na^+ und K^+ viel durchlässiger wird. Dies führt zu einer zunächst lokal begrenzten Depolarisation, einem sogenannten Endplattenpotential (Epp.). Überschreitet das Epp. einen kritischen Schwellenwert, so wird ein Muskelaktionspotential ausgelöst, das sich nun nach dem Alles-oder-Nichts-Gesetz über die Muskelfaser ausbreitet und sie zur Kontraktion veranlaßt (14, 104).
Doch nicht nur bei Erregung, auch schon in Ruhe findet eine spontane Freisetzung kleinster Transmittermengen statt, und diese löst jeweils eine flüchtige Depolarisation der postsynaptischen Membran, ein Miniaturendplattenpotential (MEpp.) aus. Die MEpp. sind allerdings zu gering, um eine fortgeleitete Erregung des Muskels zu bewirken, sie bleiben unterschwellig. Statistische Analysen solcher Vorgänge (63) legten es nahe, anzunehmen, daß

die ACh-Ausschüttung nicht in kontinuierlich variabler Weise, sondern in Quanten erfolgt, also in Einheiten einer bestimmten, stets gleichen Anzahl von ACh-Molekülen. Die Größe dieser Quanten ist dabei auch unter experimentellen Bedingungen bemerkenswert konstant, während die Frequenz der Freisetzung durch Änderung des umgebenden Milieus stark zu beeinflussen ist (112). Beim Menschen werden durchschnittlich 0.2 MEpp. pro Sekunde gemessen (35).

Jedesmal, wenn ein Nervenimpuls die Synapse erreicht, wird für den Bruchteil einer Millisekunde eine enorme Steigerung der ACh-Freisetzung bewirkt. Während einzelne Quanten im Sinne der MEpp. unterschwellig bleiben, gelingt es nun dem synchronen Eintreffen der vielen Quanten, die postsynaptische Membran soweit zu depolarisieren, daß ein überschwelliges Potential und damit eine Kontraktion der Muskelfaser zustande kommt.

Ob der Schwellenwert überschritten wird, hängt im physiologischen Fall von der Anzahl der synchron eintreffenden ACh-Quanten ab. Unter normalen Bedingungen werden mit jedem Nervenimpuls jedoch weit mehr ACh-Quanten freigesetzt, als dies für ein sicher überschwelliges Epp. nötig wäre. Messungen ergaben (81), daß der Transmitterauswurf pro Impuls auf etwa ein Viertel des tatsächlichen Wertes vermindert werden könnte, bevor die Überleitung gefährdet wäre.

Dieser Sicherheitsfaktor der neuromuskulären Überleitung kann unter pathologischen Bedingungen aber so weit reduziert sein, daß überschwellige Epp. nicht mehr zustandekommen.

Während bei einer paraneoplastischen Reaktion, dem Lambert-Eaton-Syndrom, der Sicherheitsfaktor durch eine praesynaptische Störung der ACh-Freisetzung eingeschränkt ist, findet sich im Falle der Myasthenie, bei ungestörtem Transmitterauswurf, eine zu geringe Empfindlichkeit der postsynaptischen Membran, wodurch sie auf die normal eintreffenden ACh-Mengen mit zu kleinen Depolarisationen reagiert (50).

2.2 Die Pathogenese der Myasthenia gravis:

Es gilt als gesichert, daß die Ursache der abnormen Ermüdbarkeit bei der Myasthenia gravis (MG) eine Überleitungsstörung an der neuromuskulären Synapse ist (24, 109).
Der gesamte Pathomechanismus der Störung ist noch nicht aufgedeckt, doch weist die Mehrzahl der neueren Befunde darauf hin, daß die Ansprechbarkeit der postsynaptischen Membran auf ACh-Quanten vermindert ist. Dieser Sensibilitätsverlust dürfte aller Wahrscheinlichkeit nach auf immunologischer Basis entstanden sein.

Aufgrund der klinischen Ähnlichkeit der MG mit einer Curarevergiftung war zunächst nach einer curareähnlichen Substanz im Blut der Myastheniepatienten gesucht worden. Die Experimente hierzu verliefen jedoch enttäuschend.
Im Laufe der folgenden Jahrzehnte wurden dann verschiedene Hypothesen aufgestellt, die sich im wesentlichen in 3 Gruppen - entsprechend der vermuteten Lokalisation des Defektes - aufteilen lassen: Es gab
1. praesynaptische und
2. postsynaptische Theorien und solche, die
3. dazwischen, an der Transmitterdiffusion, ansetzten.

Hypothese 1 betreffend machte Desmedt 1958 (22) auf die Ähnlichkeiten aufmerksam, die sich ergaben, wenn während einer posttetanischen Phase Muskelaktionspotentiale von myasthenischen Muskeln einerseits und von Muskeln eines mit Hemicholin behandelten Tieres andererseits abgeleitet wurden. Da das Hemicholin die Synthese des ACh in der Nervenzelle blockiert, sprachen diese Beobachtungen für einen praesynaptischen Defekt.
Durch die Untersuchungen von Elmqvist et al. (35) wurden diese Schlußfolgerungen aber 1964 widerlegt. Sie hatten intrazellulär von MG-Präparaten abgeleitet und gefunden, daß weder in Ruhe, noch nach Dauerstimulation eine Verminderung der Quantengröße eintrat, wie dies beim Hemicholinpräparat der Fall ist. Darüberhinaus erhoben sie aber die folgenden wichtigen Befunde: In dem Biopsiematerial von Myastheniepatienten, das sie untersucht hatten, war die Zahl der ACh-Quanten, die mit jedem Nervenimpuls ausgeworfen wurden, normal. Die Amplitude der Epp. und MEpp. erreichte dagegen nur 1/5 des Normwertes, und somit muß die Effektivität der einzelnen Quanten an der postsynaptischen Membran verringert sein. Zur Erklärung zogen

sie praesynaptisch einen fehlerhaften Aufbau der Quanten oder die Synthese eines falschen Transmitters, postsynaptisch eine Dichteverminderung oder einen Sensibilitätsverlust der Rezeptoren in Betracht. Zur weiteren Differenzierung verwendeten sie Carbachol, ein dem ACh verwandtes Parasympathomimetikum. Die Endplattendepolarisation, die damit erreicht wurde, fiel völlig normal aus, und deshalb entschieden sie sich für die Annahme eines praesynaptischen Defektes.
Schritt für Schritt wurden aber die verschiedenen praesynaptischen Erklärungsmöglichkeiten in den folgenden Jahren unwahrscheinlich gemacht:

Durch massenfragmentographische Untersuchungen schlossen Ito et al. (57) die Existenz eines falschen Transmitters aus.
Dieselben Autoren machten es auch wahrscheinlich, daß nicht nur die Zahl der ACh-Quanten (wie Elmqvist fand), sondern auch die gesamte pro Nervenimpuls ausgestoßene Acetylcholin-Menge normal ist. Im Lichte dieser Befunde erscheinen also weder Transmittersynthese noch -freisetzung durch den Krankheitsprozeß beeinträchtigt. Dazu kam, daß Santa et al. (90) im elektronenoptischen Bereich keine signifikanten Abweichungen der Vesikel im Nervenende vom Normbereich fanden, ihre Größe und Zahl war unauffällig. Dagegen war in den Schnitten die Länge der postsynaptischen Membran und die Fläche des Nervenendes verringert. Viele Endplatten sahen unreif aus. Die postsynaptische Membranfaltung war reduziert und der synaptische Spalt erweitert. Gleiches fanden Albuquerque et al. (4).

Die zuletzt genannte veränderte Geometrie des Synapsenspaltes gab Anlaß zu der - vorn als Hypothesenmöglichkeit 3 angeführten - Vermutung, daß hierin die Ursache für die kleinen MEpp.-Amplituden und die unterschwelligen und so zur Blockierung führenden Epp. zu finden sei (97). Wenn normale ACh-Quanten nämlich über eine größere Strecke diffundieren müssen, würde die Depolarisation geringer ausfallen, insbesondere dann, wenn die Acetylcholinesterase-Aktivität im synaptischen Spalt ungestört ist. Zwei Befunde, schreibt Ito (58), sprechen aber dagegen, daß die reduzierten MEpp. den morphologischen Veränderungen angelastet werden können. Zum einen erreichen die MEpp. und Epp. ihr Maximum in dem gleichen Zeitraum wie Normalpotentiale, und zum zweiten sind Amplitudenzunahme und Zeitverlauf der MEpps nach Acetylcholinesterase-Blockade an myasthenischen und gesunden Endplatten ebenfalls gleich. Diese zweite Beobachtung, fährt Ito

fort, macht es zudem unwahrscheinlich, daß eine überaktive Acetylcholinesterase für den veränderten Effekt der einzelnen Quanten verantwortlich sein kann.
(In seiner Bedeutung ungeklärt ist der Befund (57), daß MG-Muskelpräparate einen signifikant erhöhten Gehalt an ACh aufweisen).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich wesentliche experimentelle Ergebnisse nicht mit prae- oder endosynaptischen Hypothesen (1 und 3) erklären lassen.

Gut begründet erscheint in neuerer Zeit dagegen Hypothese 2, die einen Defekt in der postsynaptischen Membran annimmt.
Erwähnt wurden bereits die ultrastrukturellen Untersuchungen von Santa und seinen Mitarbeitern.
Schon 1965 hatten Grob et al. (46) bei ihren Experimenten mit intraarteriell appliziertem ACh ein abnormes Ansprechen postsynaptischer Strukturen nachgewiesen. Durch Verfeinerung der Untersuchungen mit Hilfe der Iontophoresetechnik war es dann möglich, den Sensibilitätsverlust präzise auf die Endplattenregion einzugrenzen (4).
Allerdings gestattete auch die Iontophorese noch keine quantitative Analyse der ACh-Rezeptoren. Diese wurde erst möglich durch die Entdeckung des α-Bungarotoxins (a-Bgt.), eines Schlangengiftes, das sich spezifisch und irreversibel an die ACh-Rezeptoren bindet (72). Mit radioaktiv markiertem a-Bgt. konnte nun demonstriert werden, daß die Zahl der das a-Bgt. bindenden Stellen beim MG-Muskel auf 20-40% der Norm reduziert ist (39, 58). Daß diese geringere a-Bgt.-Bindung nicht an einer verminderten Affinität der Rezeptoren, sondern an deren verringerter Anzahl liegt, belegen die Experimente von Ito et al. (58). Ferner ergab sich eine Korrelation zwischen dem ACh-Rezeptorenmangel und dem Absinken der MEpp-Amplituden (58), so daß es gerechtfertigt erscheint, anzunehmen, daß der Sensibilititätsverlust postsynaptischer Membranen im myasthenischen Muskel durch eine Reduktion der ACh-Rezeptorendichte hervorgerufen wird.

Es schließt sich die Frage an: Weshalb ist die Dichte der ACh-Rezeptoren vermindert?

1960 machte Simpson auf die Möglichkeit der Myasthenie als Autoimmunkrankheit aufmerksam (96). Die hohe Inzidenz von Thymomen bei MG-Patienten (50) und die klinische Besserung nach Thymektomie, sowie das

Auftreten von Antikörpern gegen Muskel-, Schilddrüsen- und Thymusgewebe bei 30% der Patienten (40) deuteten vage auf einen Zusammenhang zwischen MG und dem Immunsystem hin. 1966 berichteten Goldstein und Whittingham (43), daß es ihnen gelang, bei Versuchstieren einen neuromuskulären Block zu erzeugen, indem sie sie gegen heterologes Thymus- und Muskelgewebe sensibilisierten.

Ob eine zelluläre Komponente an dem Immungeschehen beteiligt ist, läßt sich gegenwärtig noch nicht sicher beantworten, da die entsprechenden Experimente keine klare Interpretation zulassen (1, 2, 20, 84). Zu der Frage nach humoralen Faktoren liegen eindeutigere Experimente vor:

a) Zwar gelang es nicht, die neuromuskuläre Überleitung bei in-vitro Versuchen mit MG-Sera zu blockieren (73, 74),

b) doch erhielt Bergström (6) insofern einen Hinweis auf ein humorales Geschehen, als die Patienten, bei denen er eine Drainage des Ductus thoracicus durchführte, sich zunächst vorübergehend klinisch leicht besserten. Indem aber dann von der Lymphe der zelluläre und der zellfreie Anteil getrennt reinfundiert wurde, trat eine drastische Verschlechterung nur bei Injektion der zellfreien Komponente ein (69).

c) Toyka (106, 107) übertrug die MG auf Mäuse durch tägliche Injektionen von IgG-Konzentraten, die aus MG-Sera gewonnen wurden. Als Ergebnis der Behandlung wiesen die Mäuse die folgende MG-Symptomatik auf: Schwäche, kleine MEpp.-Amplituden und eine Verminderung der a-Bgt.-Bindungsstellen.

d) Schließlich entwickelten Green (45) und Ito (58) ein Tiermodell zur MG, indem sie Kaninchen gegen gereinigte ACh-Rezeptoren sensibilisierten. Dadurch entstanden anti-ACh-Rezeptoren-Antikörper, deren Titer gut mit der Schwäche, der verminderten MEpp.-Amplitude und der Verringerung der a-Bgt.-Bindungsstellen korrelierte.

e) Da man annimmt, daß die Antikörper nicht curareartig die Rezeptoren blockieren, sondern, daß deren Funktionsverlust erst sekundär aus der antikörperinduzierten Veränderung der postsynaptischen Membran entsteht (58, 66), erklären sich die negativen Ergebnisse bei der direkten in-vitro Blockade, sowie die Latenz von 12-48 Stunden, die beobachtet wird zwischen einer Änderung des Antikörpertiters und dessen klinischem Effekt.

f) Unter dem Hinweis, daß anti-ACh-Rezeptoren-Antikörper an der Pathogenese der MG beteiligt sind, untersuchte Lindstrom (66) die Seren von 71 MG-Patienten, wobei er in 87% derartige Antikörper vorfand.

g) Diese Ergebnisse bestätige Ito (58) und fand zusätzlich eine Korrelation zwischen Titerhöhe und dem klinischen Zustand der Patienten.

h) Engel et al. (36) gelang schließlich der Nachweis von Immunglobulinen (IgG) und Komplement an der postsynaptischen Membran von Myasthenie-patienten.

Das gegenwärtige Konzept zur Pathogenese der Myasthenie läßt sich damit wie folgt zusammenfassen:

Es entstehen Antikörper gegen ACh-Rezeptoren. Diese binden sich an postsynaptische Strukturen, wodurch die Zahl der funktionierenden ACh-Rezeptoren vermindert wird.

Die geringere Rezeptorendichte macht die postsynaptische Membran weniger empfindlich gegenüber den eintreffenden ACh-Quanten - dadurch sinkt die Amplitude der MEpp. Entsprechend ist eine Depolarisierung über den Schwellenwert hinaus erschwert und die neuromuskuläre Überleitung partiell oder vollständig blockiert. Es entstehen die Symptome Schwäche und Lähmung.

2.3 DIAGNOSTIK

Bei Patienten mit ausgeprägter Myasthenie geben Anamnese, körperliche Untersuchung und einfache klinische Tests meist ausreichend Hinweise für eine korrekte Diagnosestellung. Nun ist aber eine Eigenart der MG, daß ihre Symptomatik sowohl über Wochen, als auch über den Zeitraum eines einzelnen Tages variieren und sich verlagern kann. Auf der anderen Seite sind verschiedene Formen von Müdigkeit und Schwäche häufig anzutreffende Beschwerden. Wegen der im Vergleich zu früher verbesserten therapeutischen Möglichkeiten aber, kommt einer rechtzeitigen, sicheren Diagnostik große Bedeutung zu, und es ist wichtig, wegen der Vielzahl der Erscheinungsbilder, bei allen unklaren Lähmungen differentialdiagnostisch an die Möglichkeit einer myasthenischen Erkrankung zu denken.

Um sich bei milden und atypischen Störungen Klarheit zu verschaffen, werden

- physikalische (Belastungs- und Ausdauerprüfungen, Ergometer, Lungenfunktionstests)
- elektrische (Frequenzbelastung, Nadel-EMG, Einzelfaser-EMG)
- pharmakologische (a: Tensilon, Prostigmin; b: Curare regional/systemisch, Dekamethonium, Chinin, Gallamin)
- immunologische (anti-ACh-Rezeptoren-Antikörper)
- kombinierte (insbesondere pharmakol.+klin., pharmakol.+elektr., Nystagmographie, okuläre Tensilon-Tonographie, Stapediusreflexmessung)

seltener auch

- radiologische und histologische Verfahren zu Hilfe genommen.

Elektrophysiologische Tests tragen heute mehr und mehr zur Differentialdiagnose der neuromuskulären Erkrankungen bei, und die Bemühungen sind darauf ausgerichtet, neue Techniken zu entwickeln und zu standardisieren, die eine bessere Diagnostik der Erkrankungen des peripheren Nervensystems gestatten und die zudem möglichst wenig invasiv sind und die Unannehmlichkeiten für den Patienten gering halten.

Die wichtigsten elektrophysiologischen Methoden dieser Art sind:

1. Nadelmyographie
2. Einzelfaser-EMG und
3. Serienstimulation.

In einem kurzen Überblick sollen Punkt 1 und 2 dargestellt werden, ausführlicher wird im Anschluß daran Punkt 3 erörtert.

2.3.1 Die Nadelmyographie bei Myasthenia gravis:

Literaturangaben siehe u.a. (44, 62, 67, 85, 88, 101, 104).

Leitet man mit konventioneller EMG-Technik unter Verwendung konzentrischer Nadelelektroden das Antwortmuster willkürlich aktivierter Muskeln ab, so lassen sich folgende Befunde für die Diagnosestellung einer Myasthenie verwenden:

- Lichtung des Interferenzmusters
- Amplitudendepression innerhalb von Sekunden bis Minuten
- Normalisierung nach Tensilon
- verkürzte Potentialdauer
- vermehrte Polyphasien.

Im Einzelnen:

Wird beim Gesunden eine motorische Einheit über längere Zeit aktiviert, so bleiben Form und Amplituden der zugehörigen Muskelaktionspotentiale gleich (104). Beim Myastheniker dagegen schwankt die Amplitude, nimmt im Schnitt nach und nach ab, und bei längerer Aktivierung treten dann, je nach Stärke des Befalls, Blockierungen auf und einzelne motorische Einheiten fallen gänzlich aus (44, 104).

Bei maximaler Willkürinnervation stehen jedoch nicht einzelne Potentiale, sondern das Interferenzbild der Entladungen im Vordergrund. Analog dem Verhalten einzelner Synapsen lichtet sich beim Myastheniker das Aktivitätsmuster, es treten weniger Entladungen pro Zeiteinheit auf und die durchschnittliche Amplitude verringert sich (101).

Solche Erscheinungen bzw. Ausfälle treten im Falle einer floriden Myasthenie meist schon innerhalb der ersten Testminute auf. In ausgeprägten Fällen erlischt dann die Aktivität einer immer größeren Anzahl von motorischen Einheiten (62), bzw. es folgt ein typischer Wechsel in ihrem Einsatz. Nach

extremer Amplitudenabschwächung kann letztlich elektrische Ruhe eintreten, wobei klinisch in dieser Phase eine Muskellähmung besteht (88). Gönnt man dem Muskel eine Erholungspause, so läßt sich nach angemessener Ruhe (oft genügen einige Minuten) erneut ein Interferenzmuster ableiten (88).
Ebenfalls eine Rückkehr zum Interferenzmuster bewirkt die Injektion von Tensilon (88, 101, 104). Die Gabe des Tensilons unter EMG-Kontrolle ist ein Kombinationstest, der die ansich schon hohe diagnostische Wertigkeit des Tensilontestes weiter steigert, da sich der pharmakodynamische Effekt dieses Stoffes mit dem EMG exakter verifizieren läßt, als bei klinischer Beobachtung.
Verschiedene Autoren (56, 75, 76) berichten über eine Verkürzung der Potentialdauer und das vermehrte Auftreten von Polyphasien. Wenn diese beiden Phänomene auch EMG-Zeichen einer Myopathie sind, weist u.a. Ludin (67) darauf hin, daß ihr Auffinden im Rahmen einer Myasthenie nicht dazu berechtige, ohne weiteres die zusätzliche Diagnose "Myopathie" zu stellen, denn vom Einzelfaser-EMG her weiß man, daß bei der Myasthenie oft einzelne Muskelfasern vollständig geblockt werden (103), und meist genügt dieser Ausfall, um die myopathieartigen Befunde zu erklären.
Spontanaktivität gehört nicht zum üblichen Bild der Myasthenie. Bei einer Überdosierung der cholinesterasehemmenden Medikamente sollten aber die klinisch sichtbaren Faszikulationen auch elektromyographisch faßbar sein und theoretisch sind auch Fibrillationen zu erwarten (67).

Das herkömmliche Nadel-EMG findet in der Myasthenie-Diagnostik kaum Anwendung bei all den Muskeln, die einer Serienstimulation zugänglich sind. Anders liegt der Fall jedoch beim Augenmuskel-EMG (67), insbesondere in Verbindung mit dem Tensilontest.
Ein Ersatz der bei der Serienstimulation notwendigen, bisweilen unangenehmen Nervenreizung durch Willkürinnervation und Nadelableitung hat sich als zu unzuverlässig erwiesen, so daß eine Dekrementbestimmung auf diesem Wege nicht möglich ist (85).

2.3.2 Das Einzelfaser-EMG

Literaturangaben siehe u.a. Technik und Befunde (7, 31, 32, 102, 103)
Einzelfaser-Elektroden (33, 34)
Zusammenfassungen (44, 62, 64, 67, 82, 92)

Mit sehr feinen Nadelelektroden, die eine nur 25 µm große aktive Oberfläche besitzen, ist es möglich, die Aktionspotentiale einzelner Muskelfasern zu registrieren. Dies haben seit 1963 Ekstedt und seine Mitarbeiter gezeigt (31, 34).

Durch die enorme Verkleinerung der ableitenden Oberfläche werden die Aktionspotentiale der Muskelfasern, die nahe an der Elektrode liegen, verstärkt, entfernter entstandene Potentiale dagegen abgeschwächt aufgezeichnet, wodurch eine hohe Selektivität erreicht wird (34).

Für die Myastheniediagnostik wird nun folgendes Verfahren angewandt: Nach den von Ekstedt angegebenen Kriterien (31) wird für die Elektrode eine Position im Muskel gesucht, von der aus es möglich ist, die Aktionspotentiale von zwei oder mehr Muskelfasern zu registrieren, die zur selben motorischen Einheit gehören, also von den terminalen Aufzweigungen derselben Nervenfaser innerviert werden.

Es zeigte sich nun, daß bei leichter willkürlicher Aktivierung oder bei indirekter Reizung die Aktionspotentiale der Muskelfasern einer solchen Gruppe nicht zur gleichen Zeit auftreten, sondern, daß sie um ein wechselnd großes Zeitintervall gegeneinander verschoben sind. Diese Variabilität wurde "Jitter" genannt. Gemessen wird der Jitter dadurch, daß das erste Aktionspotential die Mess-Elektronik triggert und dann die zeitliche Differenz zum anderen Aktionspotential gewertet wird (102, 103).

Der Jitter erweist sich als Maß für den Sicherheitsfaktor der neuromuskulären Übertragung (92). Beim Myastheniepatienten ist er, als Ausdruck eines reduzierten Sicherheitsfaktors, vergrößert, oder es treten, als Steigerung, totale Blockierungen auf. Diese Blockierungen sind das Korrelat der klinischen Muskelschwäche bzw. des Dekrementes, das bei der Serienstimulation gefunden wird (92).

Ein großer Vorteil besteht darin, daß der erhöhte Jitter frühzeitiger nachweisbar ist, also schon bei noch subklinischem Befall eines Muskels. Ferner gestattete die Empfindlichkeit der Methode, nachzuweisen, daß auch bei lokalisierten Myasthenien die anderen Muskeln, trotz erhaltener Kraft, mit in den Krankheitsprozeß einbezogen sind (67).

Interessanterweise fanden sich in erkrankten Muskeln sowohl befallene Synapsen, als auch unauffällige. Sogar die neuromuskulären Übergänge, die zu einer motorischen Einheit gehören, können unterschiedlich betroffen sein (92).

Eine Injektion von Tensilon, das den neuromuskulären Sicherheitsfaktor erhöht, führt erwartungsgemäß zu einer Verkleinerung des Jitters und einer Abnahme der Zahl der Blockierungen. Eine Überdosierung von cholinesterasehemmenden Stoffen zeigt sich wieder in einer Zunahme dieser beiden Größen (67). Zur Frage der sich daraus ergebenden Möglichkeit einer Therapiekontrolle muß allerdings gesagt werden, daß es sich um die Betrachtung einzelner Synapsen handelt, deren momentaner Zustand nicht zwingend Rückschlüsse auf den Zustand der Gesamtheit der neuromuskulären Übergänge zuläßt (92).

Sind die zu prüfenden Muskeln stark befallen, so können sich Probleme bei der Bestimmung des Jitters ergeben, da nach einer kurzen initialen Entladungsphase bald an allen Fasern Blockierungen auftreten. Schwartz und Stalberg (94) haben jedoch eine Methode entwickelt, die eine repetitive submaximale Nervenstimulation mit der Einzelfaser-Ableitung kombiniert, und die auch in solchen Fällen noch eine Diagnostik zuläßt.

Zum Stellenwert der Einzelfaser-Elektromyographie mag gesagt sein, daß es sich im Vergleich zu der Serienstimulation um eine empfindlichere, jedoch technisch aufwendigere Methode handelt. Kann mit Hilfe der Serienstimulation eine Diagnose gestellt werden, so bringt das Einzelfaser-EMG keinen relevanten Informationsgewinn mehr (92).
Falsch negative Befunde gibt es beim Einzelfaser-EMG praktisch nicht (92). Eine Einschränkung erfährt der Test allerdings dadurch, daß man einen erhöhten Jitter auch bei nicht-myasthenischen Krankheitsbildern, wie peripheren Nervenläsionen, bei Reinnervation, bei spinalen Muskelatrophien und bei der axonalen Degeneration, z.B. der alkoholischen Polyneuropathie findet (62).

2.3.3 Die Serienstimulation:

Den verschiedenen heute angewandten Methoden der Serienstimulation liegt allen das gleiche Prinzip zugrunde:
Nach repetitiver supramaximaler Reizung eines Nerven werden die evozierten Muskelaktionspotentiale (MAP) von dem zugehörigen Muskel elektromyographisch abgeleitet. Für die Auswertung sind dann weniger Form und Amplitude einzelner Potentiale, als vielmehr das Verhältnis der Potentiale zueinander, das Antwortmuster, maßgeblich. Der wesentliche Befund des myasthenischen Muskels ist ein abnorm starkes Abfallen (Dekrement) der Amplituden der MAPs zu Beginn der Reizserie.

(Schilderungen der Untersuchungstechnik finden sich u.a. bei: (8, 15, 27, 28, 29, 44, 64, 67, 78, 85, 100, 101, 104)).

2.3.3.1 Die Stimulation

Es stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen kann monopolar gereizt werden, wobei eine einzelne Elektrode nahe dem Nerven eingestochen wird und der indifferente Gegenpol in Form einer Plattenelektrode dem Rumpf anliegt (27). Oder bipolar: Zwei Nadeln werden entlang dem Nerven in einem Abstand von etwa 2 cm eingestochen (Kathode stets distal!). Diese Methode soll besonders stabile Resultate über längere Zeit ergeben (8, 28).

Aber auch Hautelektroden werden verwendet (64). Bei ihnen ist die, wenn auch geringe, Verletzungsgefahr für den Nerven ausgeschlossen. Sie müssen allerdings sehr sorgfältig fixiert werden. Ein Verrutschen kann - und dies gilt letztlich für alle Elektrodentypen - dazu führen, daß die Stimulation nicht mehr maximal ist, was bedeutet, daß nicht mehr alle Fasern des Nerven aktiviert werden. Dann aber sind keine standardisierten Voraussetzungen mehr gegeben und die Ergebnisse werden fehlerhaft (28, 44).

Maximal gereizt ist ein Nerv dann, wenn durch eine weitere Erhöhung des Reizstromes keine zusätzlichen Nerven- (und damit Muskel-) fasern mehr aktiviert werden können. Dann sind definierte Verhältnisse erreicht. Um leichte Widerstandsänderungen, die während längerer Untersuchungen auftreten können, prophylaktisch zu kompensieren, wird die Eingabespannung dann nochmals um ca. 50% erhöht, und die Reizung erfolgt nun "supramaximal" (27, 28).

Insbesondere bei höheren Reizfrequenzen kann dies unangenehm sein. Deshalb ist es äußerst wichtig, die Elektroden vor Untersuchungsbeginn optimal über dem Nerven zu plazieren, damit unnötig hohe Reizströme vermieden werden (28, 29).

Als Dauer eines Einzelreizes haben sich 0.1 (-0.2) msec. bewährt (8, 28, 64, 104).

2.3.3.2 Die Ableitung

Am verbreitetsten ist die sog. belly-tendon-Methode, bei der, wie der Name sagt, die differente Elektrode über dem Muskelbauch, die indifferente über

der distalen Sehne oder - in Abwandlung - über einem Knochenvorsprung fixiert wird (28, 100, 104).

Entscheidend für die Lage der indifferenten Elektrode ist, daß sie sich über einem elektrisch möglichst neutralen Areal befindet. In welchem Maß sie allerdings selbst einen Teil des MAP ableitet, also realiter gar nicht indifferent ist und damit das Ergebnis beeinflußt, wurde für die Verhältnisse am Daumen näher untersucht (100).

Intramuskuläre Nadeln sind zur Ableitung ungeeignet, da sie durch den sich kontrahierenden Muskel bewegt werden (Artefakte!) und nur aus den eng benachbarten Regionen ableiten (67, 100). Dagegen wurden subcutane Nadeln empfohlen, da sie ihre Lage besonders stabil beibehalten (28). Oberflächenelektroden werden vielerorts deshalb gewählt, weil sie atraumatisch sind, und weil, soweit dies überhaupt möglich ist, die Aktivität des gesamten Muskels erfaßt werden soll (28).

In jedem Fall sind - wie auch bei der Stimulationselektrode - die Leitungsverhältnisse durch Reinigung und Anrauhen der Haut, durch Elektrodenpaste und sorgfältige Fixierung zu optimieren (28, 29, 44, 104).

2.3.3.3 Aufzeichnung, Erdung, Isometrie:

Das abgeleitete MAP wird mit einer Schreibvorrichtung, die in der Lage ist, auf hochfrequente Impulse zu reagieren, oder mit Hilfe eines Oszillographen (mit Foto- oder Filmzusatzgerät) registriert (27, 29). Bei der belly-tendon-Methode erhält man beim Ablauf eines MAP zunächst eine Negativierung der differenten Elektrode, da sie sich ungefähr über dem Innervationspunkt des Muskels befindet. Bei üblicher Polung bedeutet dies eine Aufwärtsbewegung des Oszillographenstrahls. Es folgt ein positiver (abwärtsgerichteter) Ausschlag und eine Rückkehr zur Nulllinie (100, 104).

Reiztransformatoren halten den eventuell mit aufgezeichneten Reizartefakt möglichst gering (27, 104). Vom Reizort her direkt geleitete Stimulationsartefakte können dadurch vermindert werden, daß a) die Erdelektrode zwischen Stimulations- und Ableitungsstelle plaziert (100, 104) und b) die Stimulationsstelle, sofern anatomisch möglich, weiter nach proximal verlagert wird (z.B. Ulnarisreizung am Handgelenk oder am Ellenbogen) (44).

Bewegungsartefakte, die u.U. eine Auswertung unmöglich machen, können immer dann entstehen, wenn der zuckende Muskel sich nicht isometrisch

anspannt, sondern wenn er zu einer Bewegung des Fingers, des Armes etc. führt. Aus diesem Grunde muß eine ausreichende Fixierung der untersuchten Körperpartie gewährleistet sein (28, 104). Eine solche Fixierung ist freilich für große proximale Muskeln und hohe Reizfrequenzen (Tetanus!) schwieriger zu bewerkstelligen, als für kleine distale Muskeln und für niedrige Frequenzen (29). Verschiedene Halteapparate und Schienen finden Verwendung, die den Muskel zum Zwecke der Isometrie in leichtem Zug halten sollen, die aber kein Hindernis für die Blutzirkulation darstellen dürfen (27, 100). In vielen Fällen, insbesondere bei 3/sec.-Reizungen, genügt allerdings das sorgfältige Halten durch eine Hilfsperson (5).

An Begleitumständen sind ferner zu beachten:

- die Temperatur: Wie noch ausführlicher dargestellt werden wird, kann durch eine Abkühlung des myasthenischen Muskels ein Normalbefund vorgetäuscht werden, weshalb eine Temperatur von etwa 36°C eingehalten werden sollte (86).
- der Schmerz: Ist eine Reizung, besonders bei hohen Frequenzen, so schmerzhaft, daß sie vom Patienten nicht toleriert wird, und kann auf diesen Teil der Untersuchung nicht verzichtet werden, so besteht die Möglichkeit, den Nerven proximal der Reizstelle mit Xylocain zu blockieren, sofern die Anatomie des untersuchten Nerven dies zuläßt (28).
- die Ermüdung: Daß eine absichtliche Ermüdung der neuromuskulären Übergänge einen diagnostischen Vorteil bringen kann, soll später beschrieben werden. Es ist aber wichtig, die Untersuchung an einem ausgeruhten Muskel zu beginnen und durch eine ruhige Atmosphäre und gute Lagerung dafür zu sorgen, daß keine Verspannungen auftreten. Ein durch dauernde Aktivität ermüdeter Muskel wird sich in einem erschöpften Zustand befinden, der durch die zusätzlichen Reizungen kaum mehr gesteigert werden kann. Ein solcher Muskel wird, obwohl eindeutig von der Krankheit befallen, keinen weiteren Abfall der Potentialamplituden mehr zeigen, da die neuromuskulären Übergänge ermüdet sind, bevor noch die Untersuchung beginnt (78).
  Ermüdet die Untersuchung selbst auch den Muskel?
  Sicher dann, wenn sie zu umfangreich und in rascher Folge vorgenommen wird. Um den Einfluß möglichst gering zu halten, sollte das Auffinden der optimalen Elektrodenpositionen und das Einstellen der supramaximalen Reizstromstärke nur mit Einzelstimuli erfolgen. Bei der weiteren

Untersuchung kann der erschöpfende Einfluß der Stimulation dann vernachlässigt werden, wenn man sich auf 5-6 Stimuli bei einer Frequenz von 3-5/sec. beschränkt und zwischen den einzelnen Reizserien eine Pause von 30 sec. bis 1 Minute einhält (28).

2.3.3.4 Welche Muskeln können gereizt werden?

Prinzipiell läßt sich eine Serienstimulation an allen oberflächlich gelegenen Muskeln durchführen, deren Nerven aufgrund ihres anatomischen Verlaufes für die Reizung zugänglich sind.

Zu den am häufigsten getesteten Muskeln gehören sicher die der Hand, die via N.ulnaris und N.medianus stimuliert werden können (29). Die Nerven sind dafür gleich proximal des Handgelenkes und in der Ellenbogenregion zugänglich. Als geeignet erwiesen sich folgende Nerv-Muskel-Paare:

N.ulnaris --- M.flexor carpi ulnaris, M.interosseus dorsalis I, M.abductor digiti minimi, M.adductor pollicis (8).

N.medianus --- M.flexor carpi radialis, M.abductor pollicis brevis (8).

Durchaus möglich ist es, simultan von den verschiedenen Muskeln abzuleiten, die alle von einem gemeinsamen Nerv versorgt werden. - Der Vorteil bei der Hand ist die leichte Zugänglichkeit aller Strukturen.

Nach proximal bietet sich der M.biceps brachii an, wobei die Reizung des N.musculocutaneus in der Axilla möglich ist (8). Allerdings sind die anatomischen Gegebenheiten in der Achselhöhle recht komplex.

Zur Testung des M.deltoideus ist eine Reizung des Plexus brachialis erforderlich. Abgeleitet wird mit der indifferenten Elektrode über dem Acromion und der differenten 7 cm distal davon über dem Muskelbauch. Ricker und Hertel (85) empfehlen Nadelelektroden zur Reizung des Plexus am Erb'schen Punkt. Von Nachteil ist dabei die Gefahr einer Pleuraverletzung, sowie die Unannehmlichkeiten, die mit dem Plazieren der Elektroden an dieser Stelle für den Patienten verbunden sind. Durch optimale Position der Nadeln sollten die den M.deltoideus versorgenden Nervenbündel so selektiv wie möglich gereizt werden.

An der unteren Extremität kann der N.femoralis mit einer langen Nadel in der Leistenregion stimuliert werden, wobei die Anode in Form einer Plattenelektrode am Rücken, lumbal, angebracht wird. Zur Ableitung stehen zur Verfügung: M.rectus femoris, M.vastus medialis, M.vastus lateralis (8).

Zugänglich, wenn auch selten getestet, sind ferner noch der M.tibialis

anterior mit Reizung des N.peroneus communis nahe dem Fibulaköpfchen und der M.extensor digitorum brevis bei Reizung des N.peroneus profundus in der vorderen Sprunggelenksregion (15).
Auf einer Reizung des N.facialis beruhend wurden die folgenden beiden Methoden eingeführt: Ableitung vom M.orbicularis oculi und vom M.retroauricularis. Botelho, auf die der Orbicularis-oculi-Test zurückgeht (12), brachte die Reizelektrode vor dem äußeren Gehörgang an und leitete supraorbital different und infraorbital indifferent ab. Isometrische Kontraktionen sind hierbei nicht möglich (50). - Während die so erfolgende Gesamtreizung des N.facialis recht unangenehm für die Patienten ist (29), beschreibt Heuser (52) seinen Test am M.retroauricularis als weniger belästigend. Mit einer monopolaren Elektrode reizte er einen einzelnen Facialisast, den N.auricularis posterior-ramus retroauricularis, in der Fossa conchae zwischen Ohrmuschel und Schädel und leitete vom Sulcus anthelicis über dem M.retroauricularis ab.

Wegen der dargelegten Schwierigkeiten haben wir den Harvey-Masland-Test für den M.trapezius entwickelt, für einen Muskel, der wegen seiner proximalen Lage eine hohe Erfolgsquote verspricht, und dessen zugehöriger N.accessorius oberflächlich und isoliert verläuft. Er kann leicht im seitlichen Halsdreieck erreicht und mit Oberflächenelektroden selektiv gereizt werden. Die Reizung ist wenig schmerzhaft, da er nur motorische, aber keine sensiblen Fasern führt. Der Ableitungspunkt des M.trapezius liegt in der Mitte zwischen Vertebra prominens und Acromion, etwa 4 cm dorsocaudal des oberen Muskelrandes.

2.3.3.5 Welche Muskeln sollten gereizt werden?

Es gibt drei beachtenswerte Leitlinien:
1. Der Muskel sollte klinisch befallen sein.
2. Ein proximaler Muskel ist einem distalen vorzuziehen.
3. Es sollten möglichst mehrere Muskeln getestet werden.

Begründungen:
Die Stimulationselektromyographie prüft, im Gegensatz etwa zu pharmakologischen Methoden, ausschließlich den Zustand des gerade untersuchten Muskels. Eine repetitive supramaximale Reizung verspricht nur dann einen pathologischen Befund zu erbringen, wenn der untersuchte Muskel klinisch

befallen ist und Zeichen von Schwäche zeigt (12, 23, 25, 60). Özdemir und Young (78, 80) bezweifelten allerdings die Allgemeingültigkeit dieser Aussage, denn sie fanden in ihrer Statistik, daß eine Testung des M.deltoideus weniger falsch negative Diagnosen erwarten läßt, als die Untersuchung peripherer Muskeln - und das unabhängig davon, ob der M.deltoideus klinisch Schwäche gezeigt hatte oder nicht. Aus ihrer Erfahrung empfehlen sie, lieber proximale Muskeln, ungeachtet ihres Zustandes, zu testen, als schwache distale.

Dies bedeutet also: Auch klinisch gesund erscheinende Muskeln von Myastheniepatienten können ein Dekrement zeigen.

Kann es andersherum sein, daß ein schwacher Muskel kein Dekrement aufweist? Auch dies ist nicht selten der Fall, und Özdemir und Young bieten die oben bereits erwähnte Erklärung an: Bei einem deutlich schwachen myasthenischen Muskel sind die neuromuskulären Übergänge schon ohne elektrische Reizung erschöpft, und die Zahl der funktionierenden Muskelfasern ist schon vor Testbeginn so weit reduziert, daß ein weiteres Dekrement nicht mehr erwartet werden kann.

Der Leitsatz, nur klinisch befallene Muskeln zu testen, mag zwar als Empfehlung weiter Gültigkeit haben, er wurde aber in seiner Absolutheit relativiert.

Wesentlicher erscheint der Hinweis, vorzugsweise proximale Muskeln zu testen. Über deren, im Vergleich zu distalen Muskeln, größere diagnostische Aussagekraft herrscht weitgehend Einigkeit (8, 12, 13, 29, 78, 80, 85, 104). Botelho z.B. entwickelte den Orbicularis-oculi-Test gerade deshalb, weil sich peripher zu viele falsch negative Befunde ergaben.

Der natürliche Verlauf der Erkrankung bringt es mit sich, daß *befallene* Muskeln zu untersuchen freilich häufig gerade *proximale* Muskeln zu untersuchen heißt. Sowohl zeitlich zuerst, als auch generell am häufigsten manifestiert sich ja die Myasthenie an Augen-, Gesichts-, Kau- und Schluckmuskulatur, sowie an den Muskeln des Schulter- und Hüftgürtels (77, 99).

Nun zeigen uns die Ergebnisse der Einzelfaserelektromyographie, daß der Grad des Befalls sehr ungleichmäßig sein kann. Er variiert einerseits von Muskel zu Muskel, andererseits aber auch zwischen den Regionen eines einzelnen Muskels. Auch Untersuchungen von Desmedt (8, 29) ergaben beim gleichen Patienten verschiedene Dekremente an verschiedenen Muskeln. Ein negativer Befund an einem Muskel schließt die Diagnose "Myasthenia gravis"

also keineswegs aus! Es sollten dann mehrere Muskeln getestet werden, und im Hinblick auf mögliche Provokationsverfahren (siehe unten), die die Zahl der falsch negativen Befunde senken sollen, empfehlen Özdemir und Young, lieber mehrere Muskeln mit einfachen Programmen zu testen, als einzelne mit komplizierten Methoden (78).

2.3.3.6 Befunde

Die Amplitude eines Einzelstimulus ist zur Diagnosestellung nicht verwertbar, da sie beim Myastheniker nicht oder nur geringfügig vom Normbereich abweicht (12, 13, 28, 47, 100). Johns, Grob und Harvey (59, 60) fanden zwar einen signifikanten Unterschied, wenn sie die Mittelwerte aus den Patienten- und Kontrollbefunden miteinander verglichen, doch überlappten die Streubereiche der beiden Gruppen so weit, daß 85% der Patientenwerte in den Normbereich fielen.

Erst die Serienreizung nach Harvey und Masland (47) zeigt den charakteristischen initialen Abfall der MAP-Amplituden, an dem sich der myasthenische Muskel erkennen läßt.

In welchen Variationen solch ein abfallendes Antwortmuster auftreten kann, beschreiben Özdemir und Young näher (80), und sie teilen die Möglichkeiten in drei Gruppen ein:

1. Am häufigsten beobachtet wird eine fortschreitende Reduktion der MAPs, bis die Amplitude beim 4. oder 5. Potential ein Minimum erreicht (Dekrement). Anschließend kann sie wieder langsam ansteigen (Inkrement), ja sogar größer als die Initialamplitude werden.
2. Beim zweiten Muster verringert sich die Amplitude ebenfalls bis zum 4. oder 5. Potential. Sodann bleibt sie aber gleich, weder Dekrement noch Inkrement werden beobachtet.
3. Das dritte Muster ist dadurch gekennzeichnet, daß das zweite Potential kleiner, oft sogar wesentlich kleiner, als das erste ist; ein weiteres Dekrement findet dann allerdings nicht mehr statt.

Diesen Dekrementmustern gesellen sie noch ein viertes (Inkrement-) Muster hinzu. Es tritt gelegentlich, insbesondere bei hohen Reizfrequenzen, auf und ist durch ein Anwachsen der Amplituden von Anfang an charakterisiert. Bei der Myasthenie ist es selten zu beobachten. Typischerweise gehört es zum Lambert-Eaton-Syndrom, einer paraneoplastischen Erkrankung, der eine praesynaptische Störung der ACh-Freisetzung zugrunde liegt (50).

Das Amplitudendekrement
- das zu Anfang einer Reizserie auftritt,
- dann aber nicht fortgesetzt weiterschreitet (etwa bis schließlich gar keine Amplituden mehr nachweisbar wären),
- das sein Maximum bei dem 4.-6. Potential hat
- und anschließend von einem Inkrement oder von einem Plateau abgelöst wird, ist in den Jahren seit Harvey' und Maslands Beschreibung von vielen Untersuchern als EMG-Zeichen der Myasthenie bestätigt worden (8, 12, 13, 28, 78, 80, 100).

Der gesunde Muskel ist dagegen in der Lage, bei relativ niederfrequenten Reizserien seine MAP-Amplituden in gleicher Höhe beizubehalten. Übersteigt die Frequenz allerdings 25-30/sec., so fallen auch bei ihm die Amplituden ab (Wedenski-Hemmung) (83, 95). Bis zu 40% Abfall wurde bei 50/sec. gemessen (100).

Der Wechsel von Dekrement zu Inkrement (Antwortmuster 1) wurde von Desmedt (8, 28) näher untersucht: Das Anwachsen der Amplitude kann auf zwei Wegen geschehen, welche Facilitation und Pseudofacilitation genannt werden.

Bei der Facilitation verbessert sich die neuromuskuläre Überleitung. Dadurch werden weitere Muskelfasern rekrutiert, die von den vorhergehenden Impulsen nicht aktiviert werden konnten. Da sich aber das Gesamtpotential eines Muskels aus den Potentialen sämtlicher einzelner Fasern zusammensetzt, wird es nun, da mehr Fasern teilhaben, größer sein (Inkrement), ohne sich allerdings zeitlich zu verkürzen. Damit nimmt die Fläche unter der Potentialkurve zu.

Beim gesunden Muskel kann nur eine Pseudofacilitation stattfinden, da ja durch die supramaximale Reizung und die vollständige neuromuskuläre Überleitung von vorn herein die Aktivierung sämtlicher Muskelfasern gewährleistet ist. In diesem Fall wird das Inkrement dadurch erreicht, daß bei wiederholter Reizung die Einzelpotentiale besser synchronisiert auftreten (28). Das aber bewirkt eine Verkürzung des MAP, und die Fläche unter der Potentialkurve bleibt gleich.

In Desmedts Modell fallen nun zu Beginn einer Reizserie durch den myasthenischen Überleitungsfehler Muskelfasern aus (Dekrement). Sekundär, mit einer leichten Verzögerung, setzt ein Facilitationsmechanismus ein, der Fasern rekrutiert, und so steigt die Amplitude wieder an (Inkrement).

Die Mechanismen, die diese Vorgänge bewirken, sind noch nicht voll aufgeklärt. Fest steht aber, daß das Dekrement nicht das Korrelat der klinischen Schwäche sein kann: Dazu sind die Zeitverläufe zu verschieden. Denn das Dekrement erreicht (frequenzabhängig) sein Maximum schon in der ersten oder zweiten Sekunde, die Schwäche setzt jedoch viel später erst ein.

Das Maximum des Dekrementes, also der Tiefpunkt, der sich zwischen Abfall und Anstieg der Amplituden ergibt, ist bei verschiedenen Frequenzen verschieden ausgeprägt. Am geringsten zeigt es sich bei hohen Frequenzen (40-50/sec.) (28). Da es sich dabei aber um den zur Bestimmung des Dekrementes entscheidenden Punkt handelt, wurde ausführlich untersucht, bei welcher Reizfrequenz es am deutlichsten auftritt:
Botelho (13) empfiehlt zwar, bei mehreren Frequenzen zu testen, die besten Resultate erzielt sie aber bei 3/sec. Auch Desmedt kommt zu diesem Ergebnis, und er spricht sich sehr entschieden dafür aus, das Dekrement bei 3/sec. zu bestimmen, denn diese Frequenz sei hoch genug, um ein Dekrement überhaupt zur Darstellung zu bringen, auf der anderen Seite jedoch niedrig genug, um den störenden Einfluß von Facilitation, Pseudofacilitation und intermittierenden Überleitungsblockierungen, wie sie bei hohen Frequenzen auftreten, gering zu halten.

In den meisten Fällen schreitet der Abfall der MAP-Amplituden nur bis etwa zur 5. Antwort hin fort (12, 28). Daher ist es sinnvoll, das Verhältnis des 5. Potentials zum 1. Potential als Parameter der Dekrementmessung zu definieren.
Desmedt schließt zusammenfassend diesen Teil seiner Untersuchung, indem er sagt, daß

5 Stimili bei einer Frequenz von 3/sec.

den saubersten, empfindlichsten und sich am wenigsten störend auswirkenden Test darstellt, mit dem sich der myasthenische Block bestimmen läßt.
Özdemir und Young (78) finden ebenfalls 3-5/sec. die beste Testfrequenz (aber auch mit 1/sec. erhielten sie gute Resultate) und fügen den genannten Gründen an, daß höhere Frequenzen schmerzhafter sind und, daß ein eintretender Tetanus die Form des Muskelbauches und damit die Ableitungsgeometrie verändern kann.
Auch die ausführlichen Untersuchungen von Slomic et al. (100) führen zu der Empfehlung, 5 Reize bei 3/sec. zu verwenden, und sie weisen zudem darauf

hin, daß es keine großen Unterschiede macht, ob zur Vermessung nur die Höhe der negativen Deflektion des Potentials oder die Gesamtamplitude beider Teilschwingungen herangezogen wird ("negative-phase" versus "peak-to-peak" Messung).

Zur Differentialdiagnose:
Ein 3/sec.-Dekrement ist nicht ausschließlich bei der MG zu finden. Hemicholin- und Curareintoxikation erzeugen zwar das gleiche Antwortmuster, stellen jedoch kein diagnostisches Problem dar, da es sich dabei so gut wie immer um experimentelle Situationen handelt.
Myotonie, Hypothyreoidismus, Polymyositis, muskuläre Dystrophie, Nervenlähmung bei Diabetes und systemischer Lupus erythematodes sind Krankheiten, die in der Untersuchung von Özdemir und Young (80) zwar ebenfalls einen Amplitudenabfall hervorriefen, doch - und darauf weisen die Autoren ausdrücklich hin - in keinem der Fälle wurde eines der beschriebenen typischen Antwortmuster imitiert, so daß sie von der MG abgrenzbar waren.

Konkret berechnet wird das Dekrement (Inkrement), indem das erste Potential als Bezugsgröße gewählt und die Differenz zwischen 5. und 1. Potential in Prozent davon ausgedrückt wird:

$$D_5 = -\left(\frac{P_1 - P_5}{P_1} \cdot 100\right) \quad \text{oder} \quad D_5 = \frac{P_5 - P_1}{P_1} \cdot 100$$

Dabei bedeutet

D_5 ... das Dekrement von dem ersten bis zum fünften Potential

P_1 ... die Höhe des ersten Potentials

P_5 ... die Höhe des fünften Potentials

Das Minus-Zeichen vor der Klammer bewirkt, daß sich ein Dekrement durch einen Wert kleiner als Null, ein Inkrement durch einen Wert größer als Null zu erkennen gibt.
Da der Amplitudenabfall nicht gleichmäßig ist, sondern sich zum 5. Potential hin abflacht, ist es nicht möglich, das Verfahren etwa dahingehend abzuändern, daß man das 2. und 6. Potential zur Berechnung heranzieht.

Aus ungeklärten Gründen kann auch beim Gesunden gelegentlich ein Dekrement auftreten. In solchen Fällen fanden Desmedt (28) und Özdemir und Young (80) einen Abfall bis -8%, beziehungsweise setzten die Grenze zum Pathologischen bei -10% an (78). Ferner berechneten Slomic et al. (100) bezüglich der "negative-phase" Messung einen Normbereich, der bis -7% geht.

Weiterhin gehören Inkremente (aufgrund der Pseudofacilitation) relativ häufig zum Normalbefund, und es wurden Anstiege bis +40% gemessen (80).

Inkrementbefunde treten aber auch beim Myastheniker auf:
Das sekundäre Inkrement nach initialem Abfall wurde bereits erwähnt. Diese Form wird häufig gefunden, insbesondere bei hohen Reizfrequenzen. Alleiniges Inkrement findet sich gelegentlich bei der Myasthenie (80), typischerweise jedoch gehört es zum Lambert-Eaton-Syndrom (65).
Mayer und Williams berichten über Inkrementbefunde, die besonders in Phasen progredient zunehmender Muskelschwäche oder im Zusammenhang mit einer Steroidtherapie auftraten (70). Dieser Bericht blieb allerdings nicht unwidersprochen (79).

2.3.3.7 Der Temperatureinfluß:

Untersuchungen zum Einfluß der Temperatur auf die evozierten MAPs von Myastheniepatienten liegen von Borenstein und Desmedt (8, 10, 11, 28), sowie von Ricker, Hertel und Stodieck (86, 87) vor. Darin zeigen die Autoren, daß bei Abkühlung des untersuchten Muskels
a) die absolute Amplitude der Potentiale zunimmt, daß
b) der Jitter abnimmt, die neuromuskuläre Übertragung also sicherer wird, und daß
c) sich das 3/sec.-Dekrement verringert.
In manchen Fällen ergibt sich sogar ein fast lineare Beziehung zwischen Temperatur- und Dekrementabnahme, und es kann vorkommen, daß ein Normalbefund vorgetäuscht wird, nur, weil der Muskel bei der Untersuchung zu kalt war. Dieser Gefahr sind freilich vor allem distale Muskeln ausgesetzt - stammnahe Muskeln kühlen nie so stark aus und sind zudem vor der Untersuchung meistens bekleidet. (Daraus darf allerdings nicht abgleitet werden, daß die größere diagnostische Aussagekraft proximaler

Muskeln nur dadurch zustandekommt, daß diese im allgemeinen wärmer sind. In den einschlägigen Untersuchungen, die die Vorteile proximaler Muskeln belegen, war die Temperatur kontrolliert und in allen Muskelgruppen gleich gehalten, dennoch zeigten sie weniger falsch negative Befunde!) Der Mechanismus, der zu dieser Temperaturabhängigkeit führt, ist nicht geklärt.
Da eine Dekrementreduktion schon bei einem Temperaturabfall um wenige Grade auftreten kann, empfiehlt es sich, die Temperatur zu kontrollieren und in einem Bereich von 35-37°C, entsprechend einer Hauttemperatur von mindestens 34°C, zu testen.
Özdemir und Young (80) bestätigen ebenfalls die Dekrementreduktion bei Abkühlung, sie registrierten bei Erwärmung jedoch nur manchmal, nicht aber regelmäßig, einen Dekrementanstieg. Auch war unter ihren Patienten keiner, bei dem die repetitive Stimulation an der Hand bei Raumtemperatur einen negativen, nach Erwärmung aber einen positiven Befund ergab.

2.3.3.8 Posttetanische Facilitation und posttetanische Erschöpfung:

Wird mit dem 3/sec.-Test kein aussagekräftiges Dekrement gefunden, so kann versucht werden, den Sicherheitsfaktor der neuromuskulären Überleitung weiter zu reduzieren.
Dies kann z.B. pharmakologisch geschehen - mit dem Curare - (16, 89) oder dem Dekamethoniumtest (19, 71) - oder durch Ischämie (9).
Aus dem Bereich der Elektrophysiologie steht dazu die Erschöpfung bzw. Ermüdung durch umfangreichere Reizserien zur Verfügung.
Die Grundlage hierfür bildet der posttetanische Zyklus des myasthenischen Muskels, den Desmedt beschrieb (21, 26, 28), und der sich zusammensetzt aus
a) posttetanischer Potenzierung und
b) Erschöpfung mit anschließender Erholung.

Um ihn nachzuweisen wird zunächst am ausgeruhten Muskel das Ruhedekrement als Bezugswert bestimmt. Als zweiter Schritt wird der Muskel kurze Zeit tetanisch gereizt. 15 Sekunden danach registrierte Desmedt in seinen Experimenten zwei Veränderungen im Vergleich zu den praetetanischen Messungen: Die initiale Potentialamplitude war vergrößert, und das Dekrement fiel geringer aus. Dieses Phänomen wird posttetanische Potenzierung (PTP) genannt. Die PTP ist von kurzer Dauer und verschwindet nach 20-40 sec. (28).
Sodann, in der sich anschließenden Erschöpfungsphase, tritt eine Verschlechterung der neuromuskulären Übertragung auf. Sie hat ihr Maximum etwa 3-4

Minuten nach dem Tetanus erreicht. Das Dekrement ist jetzt weit stärker ausgeprägt als in der Ruhephase, und auch die initiale Potentialamplitude ist (wieder) kleiner. Die Erschöpfung bildet sich dann meist in den folgenden 20-30 Minuten zurück (Erholungsphase).

Eine vergleichbare, durch eine hochfrequente Reizserie hervorgerufene Änderung der Muskelantworten läßt sich beim Gesunden nicht nachweisen. Zwar ist die PTP, meßbar an einer Steigerung der Transmittersekretion, ein ubiquitärer Prozeß (55) und findet auch beim Gesunden statt (28), sie kann sich aber hier nicht auf die Muskelantwortpotentiale auswirken, da im physiologischen Falle die neuromuskuläre Übertragung vollständig ist und somit keine Muskelfasern mehr für eine Rekrutierung zur Verfügung stehen.
Die Erschöpfung dagegen ist eine Erscheinung, die ausschließlich bei der Myasthenie zu beobachten ist. Sie tritt auch nicht am curarisierten Muskel auf, der sonst ja so viele der Myasthenie ähnliche Phänomene zeigt. Seine Werte nämlich kehren nach einer kurzen Potenzierung (sog. Decurarisationsphase) wieder zum Ausgangsniveau zurück und durchlaufen keine Erschöpfungsphase (28).
Desmedt nennt den posttetanischen Zyklus das diagnostisch aussagekräftigste Merkmal des myasthenischen Muskels.
Die Gabe von Cholinesterasehemmstoffen übrigens dämpft, wie zu erwarten, den Abfall in der Erschöpfungsphase, sie löscht aber keine der Komponenten des posttetanischen Zyklus vollständig aus. Deshalb können alle Phasen auch bei behandelten Patienten registriert werden (28, 80).

Da sich weder die PTP, noch die Ermüdungsphase beim Gesunden nachweisen lassen, hat man versucht, beide Phänomene als Grundlage für diagnostische Tests zu verwenden:

a) Der Erschöpfungs- oder Ermüdungstest:
Während ein vollständiger posttetanischer Zyklus aus PTP und Erschöpfung besteht, gelingt es nach Desmedt (28), die Erschöpfung auch isoliert aufzuzeichnen, wenn die Reizfrequenz nur niedrig genug gewählt wird. Denn die PTP ist in erster Linie an eine hohe Reizfrequenz gebunden, während für den Grad der Erschöpfung die Anzahl der Stimuli ausschlaggebend ist.
Die PTP tritt deutlich auf bei Frequenzen von 50-200/sec., sie kann aber auch noch bei 20/sec. nachgewiesen werden. Eine länger dauernde Reizung mit 3-5 Stimuli/sec. ruft dagegen keine nachweisbare PTP mehr hervor, wohl

aber leitet sie bei genügend hoher Stimuluszahl die Erschöpfungsphase ein. Borenstein empfiehlt, zur Erschöpfung einen vierminütigen 3/sec.-Reiz (=720 Stimuli) zu verwenden (8); und Desmedt weist schon nach einer 3/sec.-Reizung über 100 Sekunden (= 300 Stimuli) eine reine Erschöpfungsphase nach.
Das Ziel dieser Vorgehensweise ist in jedem Fall die Provokation eines gegenüber dem Ruhewert verstärkten Dekrementes.

b) Der PTP-Test:
Im Gegensatz zur vorherigen Reaktion wird hier nun die Dekrementverminderung, insbesondere aber die gleichzeitige Zunahme der Muskelaktionspotential-Amplituden betrachtet.
Die Messung der PTP deckt sich mit der Aufzeichnung des ersten Teiles des posttetanischen Zyklus, ohne daß die Ermüdungsphase mit berücksichtigt wird.
Eingeleitet wird sie durch einen hochfrequenten, tetanischen Reiz von 20-200 Stimuli/sec. über einige Sekunden Dauer (28, 104), wobei die Stärke und die Dauer der PTP mit der Frequenz und der Länge des Reizes zunehmen sollen (60).
Ist, wie bei der Myasthenie, der Sicherheitsfaktor der neuromuskulären Überleitung an den untersuchten Synapsen eingeschränkt, so kann durch die PTP eine Überleitungsverbesserung und eine zusätzliche Aktivierung vorher nicht beanspruchter Muskelfasern eintreten. Als Ergebnis nimmt die Amplitude der Muskelaktionspotentiale zu und das zuvor vorhandene Dekrement ab. Die PTP ist - nach Desmedt - im Gegensatz zur Ermüdungsreaktion weniger myastheniespezifisch. Voraussetzung ist lediglich ein eingeschränkter Sicherheitsfaktor, und sie ist damit auch am curarisierten Muskel nachweisbar (28).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Material und Methodik

3.1.1 Einteilung der untersuchten Probanden

Insgesamt wurden 37 Probanden untersucht. Davon waren 26 Patienten mit Myasthenia gravis und 11 Kontrollpersonen, bei denen keinerlei Anzeichen für eine neurologische Erkrankung vorlagen.
Die Diagnose "Myasthenie" konnte bei den untersuchten Patienten sicher gestellt werden aufgrund

- der Anamnese
- des klinischen Befundes (einschließlich Belastungstests)
- eines positiven Tensilontestes
- signifikant erhöhter Antikörpertiter gegen AChR-Protein.

Zum letztgenannten Kriterium ist anzumerken, daß es sich hierbei um eine Messung der α-Bungarotoxin-Bindungsstellen handelt, deren Vertrauensbereich bis 0.4×10^{-9} Bindungsstellen/l im Serum angegeben wird.
Weitere Informationen über Patienten und Kontrollpersonen können den folgenden Tabellen entnommen werden.
In **Tabelle 1** sind aufgeführt: Geschlecht und Alter der Patienten, sowie die Typisierung nach Osserman (77).
In **Tabelle** 2 sind diese Daten den verschiedenen Altersklassen (jeweils 10 Jahre umfassend) zugeordnet.
Tabelle 3 gibt die Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontrollpersonen wieder.

Bei allen Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung schon unter Therapie mit Cholinesterasehemmern standen, wurden diese für mindestens 4, meist jedoch für 6 und mehr Stunden abgesetzt, sofern der klinische Zustand der Patienten eine solche Karenz zuließ.

Tabelle 1

Geschlecht, Alter und Osserman - Typisierung der 26 Myasthenie-Patienten

Patient	Geschlecht	Alter	Osserman-Typ
A	w	31	IIa
B	w	65	III
C	m	46	IV
D	m	61	IIb
E	w	60	IIb
F	w	38	IIb
G	m	70	III
H	w	34	IIa
I	m	57	IIb
J	m	53	IIa
K	w	36	IIb
L	m	44	I
M	m	29	Remission
N	m	52	IIb
O	m	58	IIb
P	w	24	IIb
Q	w	27	IIb
R	m	35	IIb
S	w	26	IIb
T	w	25	IIb
U	m	43	IIa
V	w	43	IIa
W	w	21	IIb
X	w	39	IIb
Y	m	40	IIa
Z	m	42	IIa

Zahl der Patienten: 26

Geschlechtsverhältnis Frauen : Männer = 13 : 13

Durchschnittsalter Frauen: 36 Jahre

Durchschnittsalter Männer: 48 Jahre

Durchschnittsalter aller Patienten: 42 Jahre

Tabelle 2

Geschlecht und Osserman -Typisierung der Myasthenie-Patienten, aufgeteilt nach Altersklassen

	w	m	I	IIa	IIb	III	IV	Remission
20 - 29 J.	5	1	-	-	5	-	-	1
30 - 39 J.	5	1	-	2	4	-	-	-
40 - 49 J.	1	5	2	3	-	-	1	-
50 - 59 J.	-	4	-	1	3	-	-	-
60 - 69 J.	2	1	-	-	2	1	-	-
70 - 79 J.	-	1	-	-	-	1	-	-
zusammen:	13	13	2	6	14	2	1	1

Tabelle 3

Alters- und Geschlechtsverteilung der 11 Kontrollpersonen

	w	m
20 - 29 J.	4	2
30 - 39 J.	1	4

Zahl der Kontrollpersonen: 11

Geschlechtsverhältnis Frauen : Männer = 5 : 6

Durchschnittsalter Frauen: 26 J.

Durchschnittsalter Männer: 30 J.

Durchschnittsalter aller Kontrollpersonen: 28 J.

3.1.2 Geräte und Elektroden

1. Die Untersuchungen wurden mit den Elektromyographen
   DISA Type 05 A 02 und
   DISA Type 14 E 12 durchgeführt.
   Ferner fanden Verwendung:

2. Reizelektrode
   DISA 90 13 L 0221,
   eine bipolare Filzelektrode mit einem Polabstand von 23 mm. Sie wurde jeweils vor den Messungen in 3%-ige NaCl-Lösung getaucht.

3. Ableitelektroden
   Oberflächenelektrode Hellige 217 11 003

4. Erdelektrode
   Oberflächenelektrode DISA 13 K 93

und zur Temperaturkontrolle:

5. Temperatur-Regulator-Einheit DISA Type 15 H 02
   in Verbindung mit einer Infrarotlampe

6. Temperaturfühler
   DISA 31 B 35.

Die Untersuchung wurde am Thenar im Liegen, am M.trapezius im Sitzen vorgenommen.
- Die Ableitelektroden wurden mit Elektrodenpaste versehen, aufgeklebt und sorgfältig fixiert,
- die Erdelektrode mittels eines Klettenbandverschlusses angepasst und
- der Temperaturfühler mit Klebestreifen auf der Haut befestigt.
- Die Reizelektrode wurde vom Untersucher in Position gehalten.

Genaue Reiz- und Ableitungsstellen bei den einzelnen Untersuchungen: siehe unten!

Dann wurde unter Ableitung von Einzelreizen die optimale Position für die Reizelektrode gesucht und unter Beobachtung der MAP-Amplituden auf dem Oszillographen die supramaximale Reizstromstärke eingestellt. Eine ausreichende Isometrie der Zuckungen war durch sorgfältiges manuelles Halten gewährleistet.

Die Aufzeichnung der Messwerte erfolgte entweder mit dem im Elektromyographen integrierten Schreibgerät oder mittels einer Sofortbildkamera vor dem Oszillographen.
Für die Auswertung wurden die Potentiale von Hand auf 0.5 mm genau abgelesen und nach der Gleichung

$$D_5 = \frac{P_5 - P_1}{P_1} \times 100$$

in Prozentwerten ausgedrückt, wobei "D_5" für Dekrement, "P_1" für die Amplitude des ersten und "P_5" für die Amplitude des fünften Potentials steht.

3.1.3 Details der Elektrodenpositionen:

1) Der Harvey-Masland-Test am M.trapezius bei Reizung des N.accessorius:

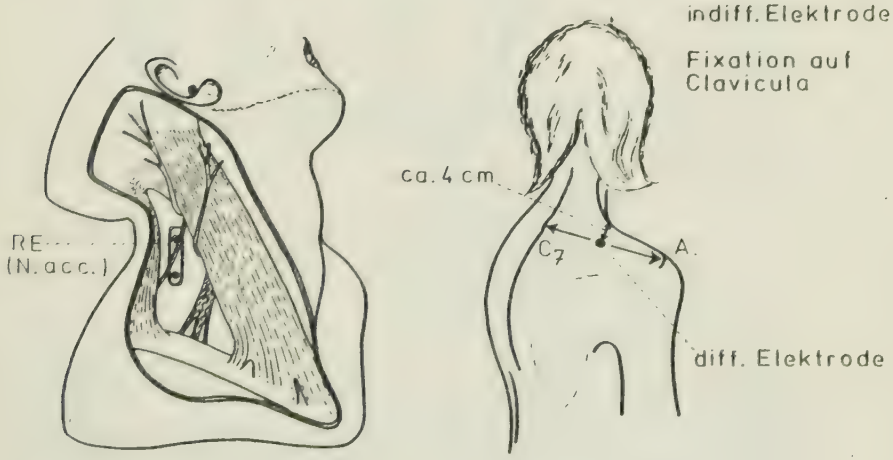
Der M.trapezius spannt sich zwischen Hinterhaupt und sämtlichen Dornfortsätzen der Hals- und Brustwirbel einerseits und Clavicula, Acromion und Spina scapulae andererseits aus. Er wird sowohl vom N.accessorius als auch von Halsnerven der Segmente C_2 - C_4 versorgt; (Einzelheiten der Innervation siehe (38)).

a) Die Reizung
Der N.accessorius verläßt den Schädel durch das Foramen jugulare und zieht von da nach lateral und caudal, um den M.sternocleidomastoideus und den M.trapezius zu innervieren. Dabei verläuft er durch das seitliche Halsdreieck, das aus dem Hinterrand des M.sternocleidomastoideus, aus dem oberen Rand des M.trapezius und der Calvicula gebildet wird. Auf seinem Weg vom Hinterrand des M.sternocleidomastoideus zur pars descendens m.trapezii verläuft er sehr oberflächlich, nur von Faszie und Haut bedeckt, und ist somit für die Stimulation leicht zugänglich. Über diesem Teilstück plazierten wir die bipolare Reizelektrode (Abb.1). Dabei achteten wir darauf, daß die Elektrode caudal genug zu liegen kam, um nicht das Punctum nervosum, die am Hinterrand des M.sternocleidomastoideus austretenden Hautnerven des Plexus cervicalis, mitzureizen. Eine solchermaßen fehlerhafte Position würde wegen ausstrahlender Schmerzen in Ohr und Hinterkopf vom Patienten sogleich reklamiert werden, da es sich ja um sensible Nerven handelt (N.occipitalis minor/N.auricularis magnus).

Würde man dagegen sehr weit nach vorn zur Clavicula geraten, so bestünde die Möglichkeit, auch Teile des Plexus brachialis mitzuerregen.
Beides läßt sich jedoch ohne Schwierigkeiten vermeiden, und bei richtiger Plazierung wird allein der N.accessorius erregt, ein rein motorischer Nerv, der keine sensiblen Fasern führt.

Abb.1

Position der Reizelektrode und der differenten Elektrode für die Serienstimulation des M.trapezius bei Reizung des N.accessorius



RE .... Reizelektrode
A. .... Acromion

b) Die Ableitung

Zunächst wurde an 5 Kontrollpersonen versucht, die optimale Position für die differente Elektrode zu ermitteln. Wie Abb. 2 erkennen läßt, wurde dafür die obere Muskelpartie gitterförmig im 3-cm-Abstand abgesucht. Von den 15 Gitterpunkten war die Lage des mittleren (Punkt 8) dadurch definiert, daß er einerseits in der Mitte zwischen Vertebra prominens (C_7) und Acromion und andererseits 4 cm dorsocaudal vom oberen Rand des M.trapezius liegen sollte. Die anderen Punkte wurden im 3-cm-Abstand relativ dazu bestimmt.

Von jedem der Punkte wurden die Muskelantworten nach repetitiver supramaximaler Stimulation (6 Stimuli,3/sec.) abgeleitet.

Unter den 75 durchgeführten Messungen fanden sich 7, die ein Dekrement und damit einen positiven Befund vortäuschten. Wie in Tabelle 4 aufgeführt, traten sie an den Mess-Stellen 4, 5, 9, 13 und 14 auf, in einem streifenförmigen Areal also, das medial der Schulterblattgräte liegt und parallel zu ihr verläuft.

Tabelle 4

Falsch positive Befunde und ihre Ableitungspunkte:

Kontrollperson	A	Position 13: -10%
	B	Position 5: -13%
		Position 9: -17%
		Position 14: -16%
	D	Position 4: -16%
	E	Position 14: - 8%

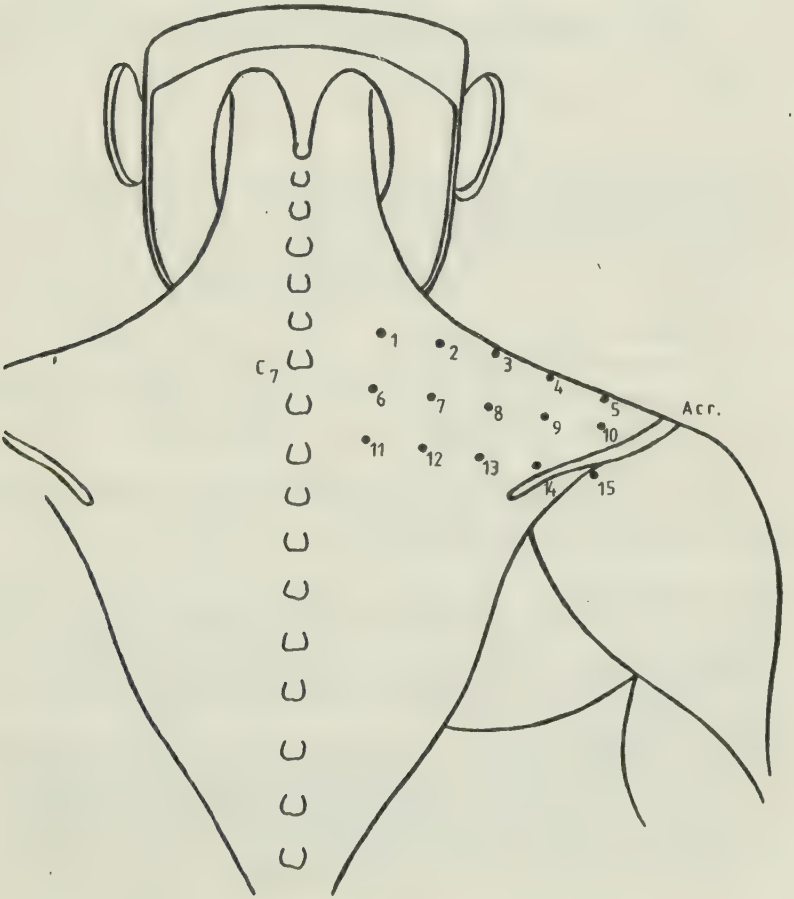
Vielleicht steht dies damit in Zusammenhang, daß etwa unter diesem Hautareal der Muskel in seine platte Sehne übergeht, bevor er an der Spina scapulae ansetzt. Wenn nämlich der Muskel bei der Kontraktion trotz erhaltener äußerer Isometrie im Rahmen seiner inneren Elastizität eine geringe Verformung erfährt, dann muß sich gerade in diesem Grenzgebiet der Anteil der Muskelfasern, der unter der Elektrode liegt, zugunsten von Sehnenanteilen vermindern. Dies aber würde sich im Sinne eines Amplitudenabfalls äußern.

In keinem Fall aber ergab sich medial und cranial von Punkt 8 ein Amplitudendekrement!

Während der laterale Bereich somit gemieden werden muß, ergibt sich nach medial ein gewisser Spielraum, der nur durch den Sehnenspiegel um C_7 begrenzt wird und dadurch, daß die Form der abgeleiteten Potentiale ungünstiger und verzerrter wird, je weiter man sich mit der Elektrode vom Innervationsbereich des Muskels entfernt.

Abb. 2

Lage der 15 Gitterpunkte, die zur Festlegung der optimalen Ableitungsposition über dem M.trapezius untersucht wurden.



Wir empfehlen daher Position 7 oder 8, also 4 cm dorsocaudal des Oberrandes des M.trapezius in der Mitte zwischen C_7 und Acromion, oder etwas medial davon. In diesem Bereich erhält man dann ebenmäßige biphasische Potentiale von großer Amplitude.

Die indifferente Elektrode brachten wir über der Mitte der Clavicula an, die Erdelektrode wurde um den Oberarm gelegt und der Temperaturfühler lateral der Reizelektrode, im oberen Teil der Regio deltoidea, aufgeklebt.

2) Der Harvey-Masland-Test am M.abductor pollicis brevis bei Reizung des N.medianus:

Der M.abductor pollis brevis entspringt vom Retinaculum flexorum und vom Kahnbein und setzt an der Grundphalanx, sowie am lateralen Sesambein des Daumens an. Er wird vom N.medianus innerviert.

a) Die Reizung

Der N.medianus wird in seinem Verlauf an zwei Stellen so oberflächlich, daß er problemlos percutan gereizt werden kann: Einmal ist dies in der Ellenbeuge zwischen der Aponeurose des M.biceps brachii und dem medialen Epikondylus der Fall, wo der Nerv die Arteria brachialis auf ihrer ulnaren Seite begleitet. Nachdem er dann in seinem weiteren Verlauf unter den langen Flexoren des Unterarms verborgen ist, wird er unmittelbar proximal des Handgelenkes zum zweiten Mal leicht zugänglich. Im allgemeinen liegt er dort zwischen den gut tastbaren Sehen der Mm.flexor carpi radialis und palmaris longus.
In unseren Untersuchungen wählten wir diese zweite Stelle für die Reizung mit der bipolaren Hautelektrode.

b) Die Ableitung

Different leiteten wir über dem Bauch des M.abductor pollicis brevis ab, dessen Muskelwulst bei Abspreizen des Daumens meist gut zu tasten ist.
Die indifferente Elektrode befestigten wir über dem Knochenvorsprung des distalen Daumengelenkes.
Die Erdelektrode legten wir um das Handgelenk und damit zwischen Reiz- und Ableitungselektroden. Den Temperaturfühler klebten wir möglichst weit distal auf die Beugeseite des Unterarmes, da er aus Platzgründen nicht auch auf dem Thenar befestigt werden konnte.

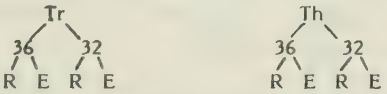
3.2 Teil 1: M.trapezius / Erwärmung / Ermüdung

3.2.1 Reizprogramm:

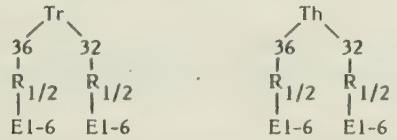
Ziel der Untersuchung war es, den Einfluß der folgenden drei Parameter auf das myasthenische Dekrement zu testen:

1) M.trapezius	versus	M.abd.poll.br. (Thenar)	Tr vs. Th
2) Temperatur 36°C	versus	Temperatur 32°C	36 vs. 32
3) Ruhezustand	versus	Ermüdungszustand	R vs. E

Diese 3 Einflußgrößen lassen sich auf 8 verschiedene Weisen kombinieren. Wir untersuchten jeden Probanden im Hinblick auf alle Kombinationsmöglichkeiten, woraus sich zunächst 8 Teilprogramme ergeben:



Um zudem verfolgen zu können, welche Veränderungen in den ersten Minuten nach der Ermüdung, also in der Erholungsphase, auftreten, bestimmten wir das Dekrement jeweils 20 sec., 1, 2, 3, 4 und 5 Min. nach der Ermüdungsreizung, wodurch folgendes Schema entsteht:



$R_{1/2}$ bedeutet dabei eine Doppelbestimmung des Ruhewertes, die wir vornahmen, um eine gewisse Kontrolle der Reproduzierbarkeit unserer Messungen zu haben, und

E1-6 steht für die Messungen innerhalb der ersten 5 Min. nach der Ermüdungsreizung.

Das Gesamtprogramm umfaßt somit 32 einzelne Dekrementbestimmungen für jeden Probanden.

Werden Mehrfachmessungen an einem Muskel durchgeführt, so müssen genügend große Ruhepausen zwischengeschaltet werden. Im Falle der Ruhedekrementmessungen - bei 6 Stimuli und einer Frequenz von 3-5/sec. - genügen Pausen von 30 sec. bis 1 Min., um die Unabhängigkeit der Einzelmessungen zu gewährleisten.

Weiterhin wurde den Muskeln auch nach der Ermüdung genügend Zeit gegeben, um die Erholungsphase zu durchlaufen. Wir setzten für diese Pausen 1/2 Stunde an, und untersuchten die Muskeln im Wechsel: Während sich der eine Muskel erholte, wurden bei dem anderen die Elektroden angebracht, die neue Temperatur eingestellt und die Messungen durchgeführt.
Wir untersuchten zunächst bei 36°C, dann bei 32°C. Dem liegt die folgende Überlegung zugrunde:

- Sollte bei einem Muskel, trotz der Pause von einer halben Stunde, beim zweiten Untersuchungsdurchgang noch immer ein Resteinfluß der vorangegangenen Ermüdung vorhanden sein, so müßte dieser eine fälschliche Verstärkung des Dekrementes bewirken.

- Aus vorangegangenen Untersuchungen war anzunehmen, daß die stärkeren Dekremente bei der höheren Temperatur, die schwächeren bei der niedrigeren Temperatur auftreten würden.

- Würden wir zunächst bei 32°C und dann bei 36°C untersuchen, so könnte der erwartete Vorteil der 36°C-Untersuchungen - zumindest teilweise - durch die Restermüdung vorgetäuscht werden.
- Gehen wir aber andersherum vor, so würde eine angenommene Restermüdung den Temperatureinfluß eher z.Tl. kompensieren als verstärken.
- Läßt sich aber bei diesem Vorgehen dennoch ein Vorteil der höheren Temperatur nachweisen, so kann er keinesfalls durch eine Restermüdung vorgetäuscht sein.

Unsere Untersuchungen begannen wir also am M.trapezius bei 36°C, indem wir im Abstand von 1 Min. eine Doppelbestimmung des Ruhedekrementes vornahmen. Für jede Dekrement-Messung verwendeten wir 6 supramaximale Stimuli bei einer Frequenz von 3 oder 5/sec. Sodann wurde der Muskel mit 4/sec.-Reizen 1 Minute lang submaximal gereizt und dadurch ermüdet. 20 sec., sowie 1, 2, 3, 4 und 5 Min. danach folgten dann weitere Dekrementbestimmungen. Das identische Programm wurde anschließend am M.abd.poll.br., ebenfalls bei 36°C ausgeführt, dann am M.trapezius bei 32°C und zuletzt am M.abd.poll.br. bei 32°C:

1. Tr 36°C R_1 R_2 Ermüdung 1 Min.,4/sec. E1 - E6
2. Th 36°C R_1 R_2 Ermüdung 1 Min.,4/sec. E1 - E6
3. Tr 32°C R_1 R_2 Ermüdung 1 Min.,4/sec. E1 - E6
4. Th 32°C R_1 R_2 Ermüdung 1 Min.,4/sec. E1 - E6.

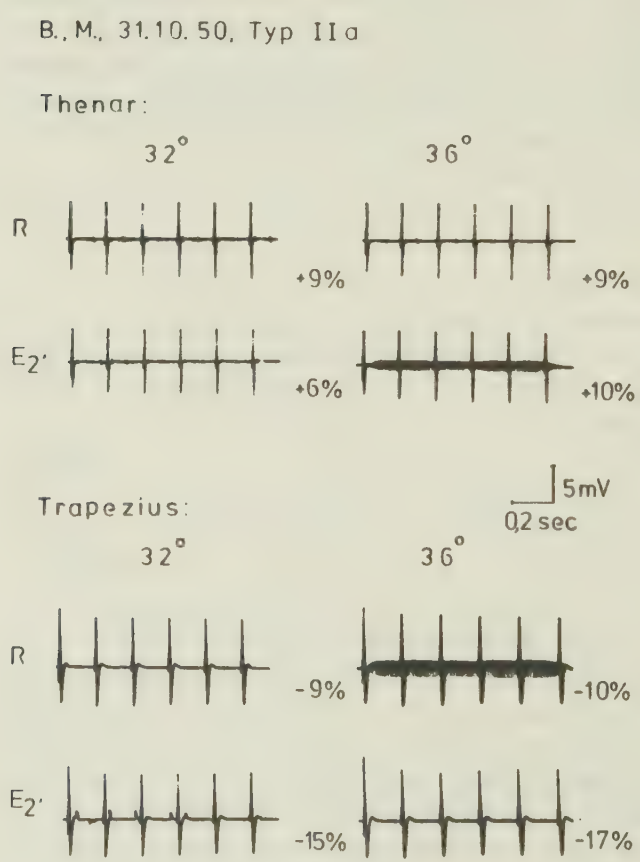
Die Gesamtdauer der Untersuchung belief sich auf etwa 2 Std. pro Proband.

In Abb. 3 ist unser Vorgehen an einem Beispiel illustriert. Bei dieser Patientin gelang es am M.abductor pollicis brevis nicht, ein beweisendes Dekrement aufzuzeichnen, deutlich ist dagegen der Amplitudenabfall am M.trapezius, insbesondere nach Ermüdung.

Abb.3

Beispiel:

8 Dekrementmessungen unter den verschiedenen Ableitungsbedingungen unseres Untersuchungsprogrammes; variiert wurden: der Muskel (M.abd.poll.br. (Thenar), M.trapezius), die Temperatur (32°C, 36°C) und der Zustand (Ruhe, Ermüdung).



R... Messung im Ruhezustand

E_2... Messung 2 Minuten nach Ende des Ermüdungsreizes.

Rechts neben jedem Reizantwortmuster ist der Dekrement- bzw. Inkrementbefund in Prozent angegeben.

3.2.2 Ergebnisse

3.2.2.1 Kontrollgruppe

1) 11 Kontrollpersonen wurden nach dem angegebenen Testschema vollständig untersucht. Es liegen somit 11 mal 32 = 352 Einzelmessungen an gesunden Probanden vor.
2) Sämtliche Kontrollbefunde lagen zwischen einem Dekrement von -7% und einen Inkrement von +20% (jeweils einschließlich).
3) Abb.4 gibt die Häufigkeiten der einzelnen Dekrement- bzw. Inkrementbefunde für den M.abductor pollicis brevis und den M.trapezius wieder.
4) Die Häufigkeitsverteilungen beider Muskeln unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Dies ergab der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test:
   $n_{Th*} = 176, r_{Th} = 32801, n_{Tr*} = 176, r_{Tr} = 29327, w_{min} = 13751$, $Z = 1{,}8197$;
   bei einem Quantil $u_{0,05}$ der N(0,1)-Verteilung = 1,6444. Damit kann bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ die Hypothese, daß beide Verteilungsfunktionen einer gemeinsamen Grundverteilung angehören, nicht verworfen werden.
   Und es ist somit nicht nötig, für beide Muskeln verschiedene Grenzwerte zwischen gesund und pathologisch festzusetzen.
5) Grenzwertbestimmung:
   Die folgenden Angaben dürfen nur als Näherung angesehen werden, da die Verteilung der Kontrollwerte nicht genau der Glockenkurve der Normalverteilung entspricht.

	n	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$-2s
Th	176	2.068	4.4575	-6.847
Tr	176	1.216	4.5643	-7.913
Th+Tr	352	1.642	4.5250	-7.408

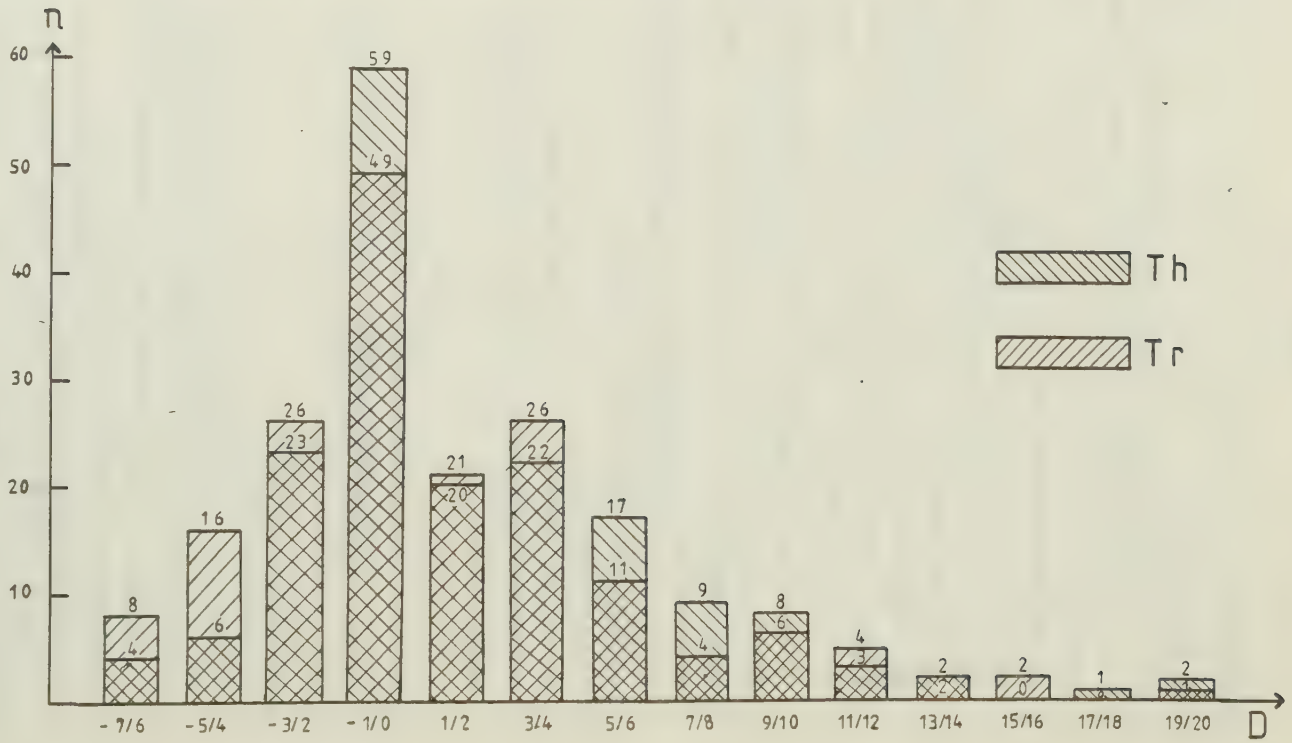
   n... Anzahl der Messungen
   s... Standardabweichung
   $\bar{x}$... Mittelwert

   Aus dem Wert ($\bar{x}$-2s) der gemeinsamen Verteilung läßt sich der 95%-Normalbereich bis zu einem Dekrement von -7% abgrenzen. Als pathologisch betrachteten wir daher Dekremente von mindestens -8%.
6) Entsprechend diesem Kriterium ist in unserem Kontrollkollektiv keiner der 352 Messwerte falsch positiv (=pathologisch) ausgefallen.

*Th für Thenar, entspr. M.abd.poll.br.

*Tr für Trapezius, entspr. M.trap.

Abb.4 Häufigkeiten der De- und Inkrementbefunde in der Kontrollgruppe (n = 11)



3.2.2.2 Patientenbefunde

1) Es wurden 26 Patienten untersucht, bei denen aufgrund anderer Befunde (siehe vorn!) die Diagnose Myasthenia gravis gesichert war. 4 Patienten wurden mehrere Wochen später nachuntersucht, da bei zwei von ihnen mittlerweile eine Therapie begonnen worden war, bei einem eine Chloroquin-induzierte Myasthenie (93) abgeklungen war und bei dem vierten Patienten sich der Zustand unter Therapie vorübergehend verschlechtert hatte. Wegen dieser veränderten klinischen Situationen einerseits, und weil andererseits die Myasthenie allgemein sowohl im Laufe eines Tages, als auch im Verlauf von Wochen Symptomverschiebungen und Schwankungen im Grad der Symptomatik zeigt, dürfen diese 4 Nachuntersuchungen nicht einfach als "Doppelbestimmungen" gewertet werden, sondern müssen eher den Stellenwert neuer Erstuntersuchungen zuerkannt bekommen.
2) Entsprechend unserem Untersuchungsgang liegen von 26 Personen bei 30 Untersuchungen insgesamt 960 Messwerte vor.
3) Kriterien:
   Als pathologisch wurden Dekremente betrachtet, die einen Amplitudenabfall von mindestens (und einschließlich) -8% aufwiesen.
   Um unter den Rubriken "Ruhewert" und "nach Ermüdung" als pathologisch aufgeführt zu werden, wurde mindestens ein pathologisches Dekrement in der jeweiligen Meßgruppe gefordert.
4) Bei den 26 Erstuntersuchungen wurden

am Thenar	bei 32°C	in Ruhe	10, entsprechend 38%,
am Thenar	bei 32°C	nach Ermüdung	13, entsprechend 50%,
am Thenar	bei 36°C	in Ruhe	10, entsprechend 38%,
am Thenar	bei 36°C	nach Ermüdung	16, entsprechend 62%,
am Trapezius	bei 32°C	in Ruhe	16, entsprechend 62%,
am Trapezius	bei 32°C	nach Ermüdung	21, entsprechend 81%,
am Trapezius	bei 36°C	in Ruhe	17, entsprechend 65%, und
am Trapezius	bei 36°C	nach Ermüdung	23, entsprechend 88%,

positive Befunde erhoben.

Die Befunde in Übersicht:

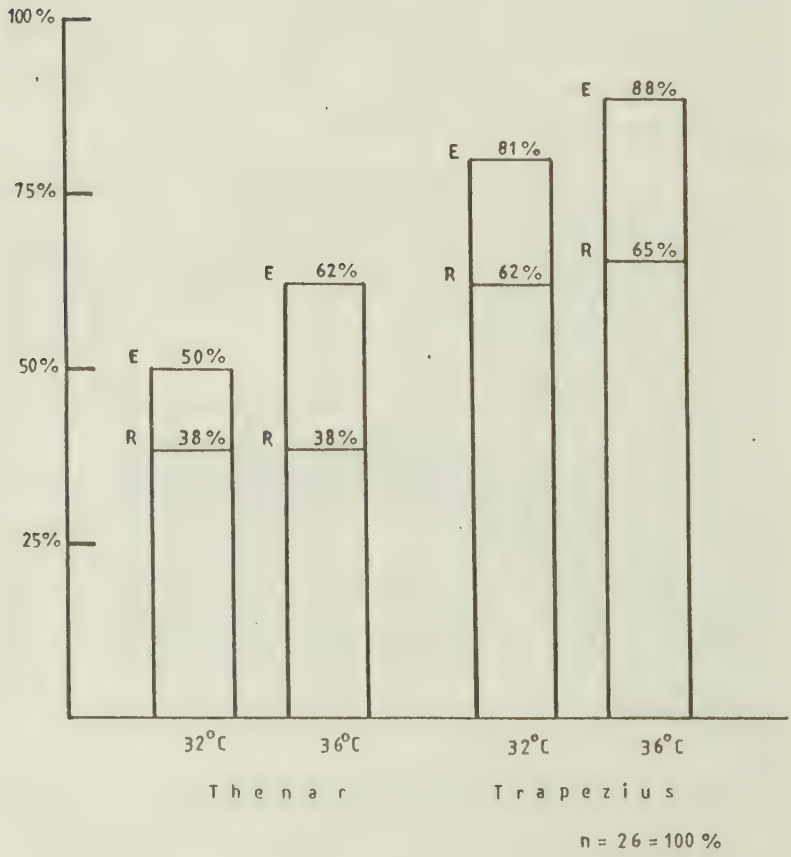
	Th		Tr	
	32	36	32	36
R	10 od.38%	10 od.38%	16 od.62%	17 od.65%
E	13 od.50%	16 od.62%	21 od.81%	23 od.88%

n = 26

Siehe auch Abb.5

Abb.5

Patienten mit signifikantem neuromuskulärem Block - unter verschiedenen Reizbedingungen



5) Werden die Nachuntersuchungen in die Auswertung miteinbezogen, so sehen die Ergebnisse folgendermaßen aus:

	Th		Tr		n = 30
	32	36	32	36	
R	12 od.40%	12 od.40%	18 od.60%	20 od.67%	
E	15 od.50%	10 od.60%	23 od.77%	26 od.87%	

Tabelle 5 gibt die Verteilung der positiven und negativen Befunde aufgeschlüsselt nach a) Patienten und b) Untersuchungsbedingungen wieder.

3.2.3 Statistische Auswertung

1) Signifikanzprüfung
durchgeführt mittels Kontingenztafel und χ^2-Test.

M = Einfluß des Muskels: Thenar versus Trapezius
Z = Einfluß des Zustandes: vor Ermüdung versus nach Ermüdung
T = Einfluß der Temperatur: 32°C versus 36°C

a) Erstuntersuchungen n = 26

		+	-	
M	Th	49	55	$\chi^2 = 15.783$
	Tr	77	27	

		+	-	
Z	vor	53	51	$\chi^2 = 8.025$
	nach	73	31	

		+	-	
T	32	60	44	$\chi^2 = 0.725$
	36	66	38	

b) Erst- und Nachuntersuchungen n = 30

		+	-	
M	Th	57	63	$\chi^2 = 15.626$
	Tr	87	33	

Z

	+	-
vor	62	58
nach	82	38

$\chi^2 = 6.945$

T

	+	-
32	68	52
36	76	44

$\chi^2 = 1.111$

Beurteilung der χ^2-Werte:

Die Irrtumswahrscheinlichkeit α fällt für die Einflüsse von Muskel, Zustand und Temperatur folgendermaßen aus:

Muskel: Bei einem χ^2 von 15.783 bzw. 15.626 wird α kleiner als 1°/oo, da das Quantil $\chi^2_{df=1;0.999} = 10.8$ ist.

Zustand: Bei einem χ^2 von 8.025 bzw. 6.945 wird α kleiner als 1%, da das Quantil $\chi^2_{df=1;0.99} = 6.635$ ist.

Temperatur: Bei einem χ^2 von 0.725 bzw. 1.111 wird α etwa gleich 30%, da das Quantil $\chi^2_{df=1;0.7} = 1.07$ ist.

Zusammenfassend:

M: Für die Diagnostik ist der M.trapezius dem M.abd.poll.br. hochsignifikant überlegen.

Z: Ebenso wird die Zahl falsch negativer Befunde durch die Messung nach Ermüdung hochsignifikant reduziert.

T: Bezüglich der absoluten Häufigkeiten ergab sich ebenfalls ein Vorteil durch die Erwärmung, allerdings sind die Unterschiede bei einem üblicherweise zu fordernden Signifikanzniveau von 95% nicht signifikant.

Tabelle 5

Befundübersicht unter verschiedenen Ableitungsbedingungen

\+ = Dekrement von mindestens -8%

o = Dekrement geringer als -8% oder Inkrement

Patient	Osserman-Typ	Th 32 R	Th 32 E	Th 36 R	Th 36 E	Tr 32 R	Tr 32 E	Tr 36 R	Tr 36 E
A	IIa	o	o	o	o	+	+	+	+
B	III	o	o	o	o	o	+	+	+
C	IV	o	o	o	o	o	o	o	+
D	IIb	o	o	+	o	o	+	+	+
E	IIb	+	+	+	+	+	+	+	+
F	IIb	o	o	o	o	+	+	o	+
G	III	+	+	+	+	+	+	+	+
H	IIa	o	o	o	+	o	o	o	o
I	IIb	o	+	+	+	o	+	o	+
J	IIa	+	+	+	+	+	+	+	+
K	IIb	o	+	o	+	o	+	+	+
L	I	o	o	o	o	o	o	o	o
M	Remission	o	o	o	o	o	o	o	o
N	IIb	o	+	o	+	o	+	+	+
O	IIb	o	o	o	+	+	+	+	+
P	IIb	+	+	+	+	+	+	+	+
Q	IIb	+	+	+	+	+	+	+	+
R	IIb	+	+	+	+	+	+	+	+
S	IIb	o	o	o	+	o	o	o	+
T	IIb	o	o	o	o	+	+	o	+
U	IIa	o	+	o	o	+	+	+	+
V	IIa	o	o	o	+	+	+	o	+
W	IIb	+	+	+	+	+	+	+	+
X	IIb	+	+	+	+	+	+	+	+
Y	IIa	+	+	o	o	+	+	+	+
Z	IIa	+	o	o	+	+	+	+	+
E_2	IIb	o	o	o	o	+	+	+	+
G_2	III	+	+	+	+	o	o	+	+
I_2	IIb	+	+	+	+	+	+	+	+
J_2	Remission	o	o	o	o	o	o	o	o
zusammen: + =		12	15	12	18	18	23	20	26

2) - Zur Temperatur:

Wird der Durchschnitt aus den Befunden am M.abd.poll.br. und am M.trapezius, sowie in Ruhe und nach Ermüdung gebildet, so stieg die Nachweisquote

von 57.75% bei 32°C auf 63.25% bei 36°C

an. (n=26).

Bei Temperaturerhöhung trat 21 mal eine Dekrementverstärkung ein, 13 mal wurde der Befund abgeschwächt. Bei den übrigen 26 Wertepaaren lagen entweder beide Messungen im Vertrauensbereich, oder es trat keine Änderung ein. (In diesen Vergleich gehen die jeweils ausgeprägteren Befunde der Ruhedekrement-Doppelbestimmungen aller 30 Untersuchungsgänge ein.)

Bei 5 Patienten fielen beide Ruhewerte bei 32°C unauffällig aus, doch zeigte sich bei 36°C dann einmal am M.abd.poll.br. (Patient I), dreimal am M.trapezius (Patienten B, K, N) und ein weiteresmal an beiden Muskeln (Patient D) ein pathologisches Dekrement.

- Zum Muskel:

Wird der Durchschnitt aus den Befunden in Ruhe und nach Ermüdung, sowie bei beiden Temperaturen gebildet, so stieg die Nachweisquote

von 47% am M.abd.poll.br. auf 74% am M.trapezius

an. (n=26).

Bei 6 Untersuchungsgängen konnte das beweisende Dekrement ausschließlich am M.trapezius nachgewiesen werden, während die M.abd.poll.br.-Befunde durchweg unauffällig waren (Patienten A, B, C, F, T, E_2).

Einmal beobachteten wir das Gegenteil: Alle Trapeziuswerte lagen im Normbereich, doch am M.abd.poll.br. zeigte sich ein pathologisches Dekrement (Patient H).

- Zum Zustand:

Wird der Durchschnitt aus den Befunden an beiden Muskeln, sowie bei beiden Temperaturen gebildet, so stieg die Nachweisquote

von 50.75% in Ruhe auf 70.25% nach Ermüdung

an. (n=26).

3 mal trat bei uns der Fall ein, daß in Ruhe an keinem der Muskeln ein pathologisches Dekrement nachzuweisen war, sich dann aber nach Ermüdung pathologische Werte ergaben (Patienten C, H, S).
Am M.abd.poll.br. zeigte sich das myasthenische Dekrement bei unauffälligen Ruhewerten 7 mal erst nach Ermüdung (Patienten H, K, N, O, S, U, V). Am M.trapezius war dies 3 mal der Fall (Patienten C, I, S). Bei einer Untersuchung waren alle Ermüdungswerte am M.abd.poll.br. im Normbereich, während der 36°C-Ruhewerte pathologisch ausfiel (Patient D).

3) Durch Kombination aller Untersuchungsgänge konnten wir bei 24 von 26 (=92%) Patienten die Myasthenie elektromyographisch nachweisen. Bei alleiniger Untersuchung des M.trapezius gelang dies bei 23 Patienten (=88%), wird nur der M.abd.poll.br. berücksichtigt, bei 19 (=73%) Patienten. Von den zwei Patienten, bei denen alle Werte im Normbereich lagen, befand sich einer in völliger klinischer Remission (Patient M), der andere hatte einen rein okulären Befall (Patient L).

4) Doppelbestimmung der Ruhewerte:
In unseren Messdaten sind 120 Doppelbestimmungen enthalten, die mit einer zwischengeschalteten Pause von 1/2 bis 1 Minute ausgeführt wurden. Würde die Wiederholung der Dekrementmessung eine nicht zu vernachlässigende Ermüdung des Muskels hervorrufen, so müßte die Zahl der pathologischen Befunde bei den Zweitmessungen höher liegen als bei den Erstbestimmungen. Dies ist jedoch nicht der Fall:
Unter den 120 Erstmessungen traten 59 positive Befunde auf, bei den 120 Zweitmessungen waren es 54.
Diese Differenz ist im χ^2-Test

	+	-
1.	59	61
2.	54	66

$\chi^2 = 0.418$

nicht signifikant, da die Irrtumswahrscheinlichkeit etwa bei 50% liegt (Quantil $\chi^2_{df=1;\ 0.5} = 0.455$).

5) Zeitabhängigkeit der Dekremente nach Ermüdung:

Für die Diagnostik steht im Vordergrund, durch welche Untersuchungsbedingungen sich die Zahl der falsch negativen Befunde möglichst gering halten läßt. Wir haben nach Beendigung der Ermüdungsreizung Dekrementbestimmungen nach 20 Sek., 1, 2, 3, 4 und 5 Min. durchgeführt, mit der Fragestellung, ob sich ein bestimmter Zeitpunkt als optimal zur Dekrementbestimmung festlegen läßt.

Es wurden also bei 30 Untersuchungsgängen unter 4 verschiedenen Untersuchungsbedingungen (Muskel und Temperatur variiert) jeweils 6 Messungen innerhalb der ersten 5 Minuten (siehe oben!) nach Beendigung der Ermüdungsreizung vorgenommen. Damit liegen der folgenden Betrachtung 720 Einzelmessungen zugrunde, für jeden der 6 Zeitpunkte 120.

Dabei wurden gefunden:
Nach 20 Sek. 67,
nach 1 Min. 66,
nach 2 Min. 66,
nach 3 Min. 66,
nach 4 Min. 65 und
nach 5 Min. 64 pathologische Befunde von jeweils 120 Messungen.

Im χ^2-Test ergibt sich:

	+	-
20 Sek.	67	53
1 Min.	66	54
2 Min.	66	54
3 Min.	66	54
4 Min.	65	55
5 Min.	64	56

$\chi^2 = 0.181$

Quantil $\chi^2_{df=5;\ 0.01} = 0.554.$

Bezüglich der Nachweisquote läßt sich aus diesen Befunden kein Einfluß des Zeitpunktes ableiten.

6) Wurden im vorangegangenen Abschnitt die Häufigkeiten pathologischer Befunde nach Ermüdung betrachtet, weil diese ja-nein-Entscheidung für die Diagnostik im Vordergrund steht, soll in die folgende Rechnung das Verhalten der Dekrementwerte in ihren Absolutwerten eingehen. Die Fragestellung dabei ist:
Zeigen die Dekremente myasthenischer Muskeln in den ersten Minuten nach der Ermüdung eine Tendenz irgendeiner Art, sei es im Sinne einer Facilitation, einer Depression, einer Erholung oder auch eines kombinierten Verlaufes, der als posttetanischer Zyklus beschrieben wurde?
Für diese Betrachtung ist es nun sinnvoll, nur solche Meßreihen zu berücksichtigen, bei denen sämtliche 6 Ermüdungswerte im pathologischen Bereich liegen, da es sich ja um das Verhalten myasthenischer Muskeln schlechthin und nicht um die Diagnosestellung handelt.
Für den M.abd.poll.br. erfüllen 20 Meßreihen diese Bedingung (entsprechend 120 Dekrementbestimmungen), beim M. trap. sind es 30 Meßreihen (entsprechend 180 Dekrementbestimmungen).
In die folgende Rechnung gehen damit 50 Meßreihen (aufgezeichnet an 2 Muskeln bei 2 verschiedenen Temperaturen) mit insgesamt 300 Dekrementbestimmungen ein.

Zur Auswertung wurden die jeweils 6 Dekremente einer Meßreihe im Sinne einer Rangliste der Größe nach geordnet. Das ausgeprägteste Dekrement erhielt die Rangzahl 6, das geringste die Rangzahl 1.

Ergebnis:
- Das ausgeprägteste Dekrement (D) trat am häufigsten 4 Min. nach Ermüdung auf, am seltensten zum Zeitpunkt 20 Sek. und 2 Min.
- Das geringste Dekrement (d) trat am häufigsten 20 Sek. nach Ermüdung auf, am seltensten zum Zeitpunkt 2 Min.

Die absoluten Häufigkeiten für die Dekremente D und d in ihrer Zeitabhängigkeit verteilten sich wie folgt:

	D	d
20 Sek.	9	19
1 Min.	12	12
2 Min.	9	6
3 Min.	14	9
4 Min.	18	11
5 Min.	13	13

Summiert man die 50 Rangzahlen eines jeweiligen Zeitpunktes, so erhält man die Rangzahlensummen (RZS):

	RZS
20 Sek.	141.5
1 Min.	175.5
2 Min.	181.0
3 Min.	181.5
4 Min.	191.5
5 Min.	179.0

Abb.6

Absolute Häufigkeiten der maximalen und minimalen Dekremente, sowie der durchschnittliche Dekrementverlauf, in ihrer Zeitabhängigkeit nach Ermüdung.

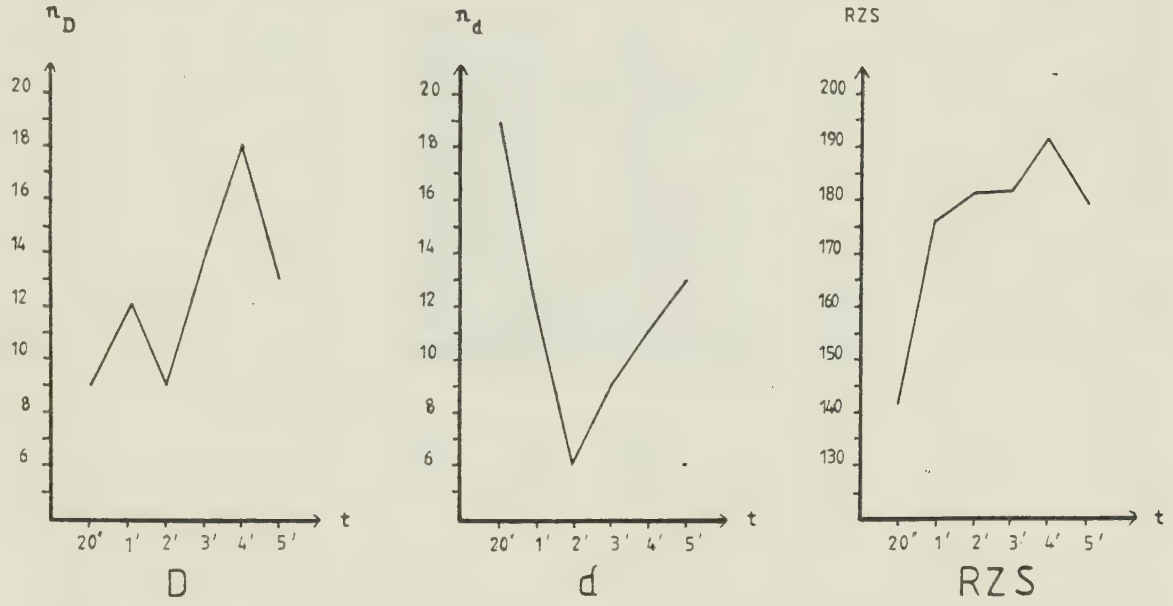
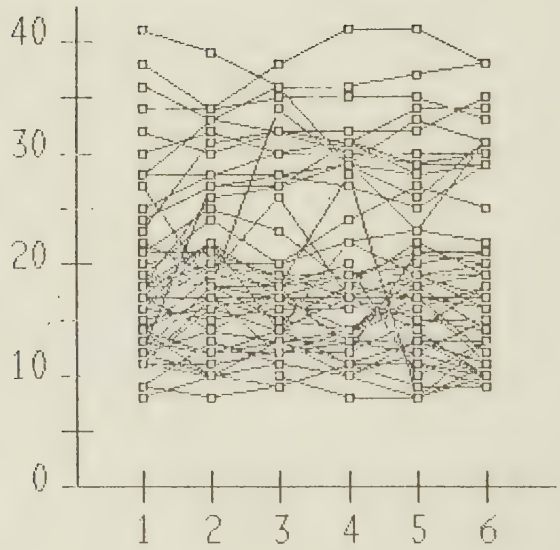


Abb.7

Dekrementverlauf nach Ermüdung



Zur Interpretation: Die kleinste Rangzahlensumme bedeutet, daß die Dekremente dieses Zeitpunktes häufiger geringer ausgeprägt waren, als die übrigen 5 Werte der jeweiligen Meßreihe (et vice versa).

Die beschriebenen Daten sind in der Graphik (Abb.6) noch einmal übersichtlich zusammengestellt.

Die Nullhypothese, daß die Dekremente zu den sechs Zeitpunkten bis auf zufällige Einflüsse gleich (vertauschbar) sind, konnte nach Friedman (41) mit Bindungskorrektur bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.011 abgelehnt werden.

A-posteriori-Mehrfachvergleiche nach Scheffé (91) bzw. Holm (53) bestätigten, daß große Abweichungen am ehesten zwischen dem 20-Sek.-Wert und dem 4-Min.-Wert beobachtet werden können, daß jedoch bis zum Zeitpunkt "2 Minuten" eher mit gleichmäßigen Veränderungen gerechnet werden kann.

Abb.7 gibt graphisch den Verlauf der einzelnen Meßreihen wieder. Wenngleich die obige Analyse für die Maxima der einzelnen Reihen eine leichte Häufung um die 4. Minute ergab, wird doch die starke Streuung über die erste bis fünfte Minute deutlich.

3.3 Teil 2: Facilitation

3.3.1 Reizprogramme:

In diesem Abschnitt unserer Untersuchungen soll geprüft werden, ob sich das Phänomen der posttetanischen Facilitation für die Diagnostik verwenden läßt.

Da nicht feststeht, welche Reizdauer und -frequenz für die Facilitationsmessung optimal sind, wählten wir zwei verschiedene Reizmuster aus. Da ferner über die Definition der Facilitation keine völlige Klarheit herrscht, verwendeten wir auch hier verschiedene Arten der Auswertung, die im Folgenden beschrieben werden.

Die Messungen wurden, ebenso wie in Teil I dieser Untersuchung, am M.abd.poll.br. und am M.trapezius bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt.

Reizmuster I: (siehe Abb.8/I)

Um die Facilitation hervorzurufen wurde der Muskel 1 Minute lang mit 50 Stimuli pro Sekunde tetanisch gereizt. Die Reizstromstärke war dabei submaximal, da der Reiz andernfalls nicht zumutbar ist.
Zur Auswertung wurde

a) ein 5/sec.-Dekrement vor dem Tetanus mit einem 5/sec.-Dekrement 20 Sekunden nach Tetanusende verglichen, und
b) die Amplitude des ersten Potentials der praetetanischen Dekrementmessung mit der Amplitude des ersten posttetanischen Potentials verglichen.
   Für die Dekrementbestimmungen wurden supramaximale Reizströme verwendet.

Reizmuster II: (siehe Abb. 8/II)

Bei supramaximal eingestellter Reizstromstärke wurde ein 50/sec.-Tetanus 1/2 Sekunde lang appliziert. Danach direktes Umschalten auf eine 5/sec.-Testfrequenz zur Dekrementmessung.
Für die Auswertung wurde

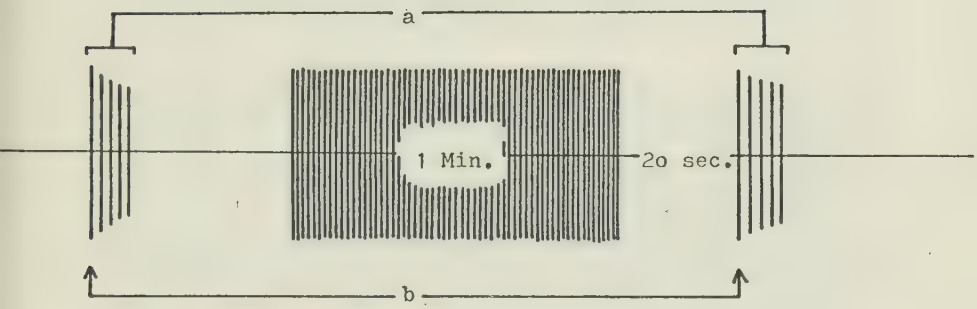
a) das Verhältnis des ersten posttetanischen Potentials zum letzten Tetanuspotential und
b) das Verhältnis des letzten Potentials der 5/sec.-Dekrementmessung zum letzten Tetanuspotential

herangezogen.

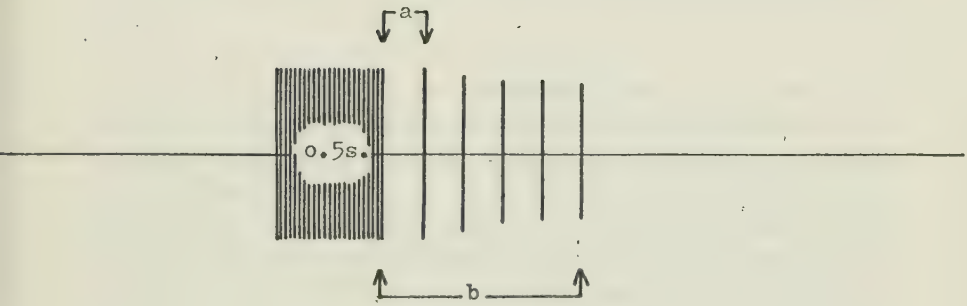
Abb. 8

Auswertungsschemata der Facilitationsmessungen

I



II



3.3.2 Ergebnisse

ad I)

An 12 Patienten wurden 16 Messungen durchgeführt.

a) Das posttetanische Dekrement fiel gegenüber dem praetetanischen 8 mal (50%) größer und 8 mal (50%) kleiner oder gleich aus.

b) Das erste posttetanische Potential war gegenüber dem ersten praetetanischen Potential 5 mal (31%) größer und 11 mal (69%) kleiner.

ad II

a) Von 29 Patienten liegen 135 Messungen und von 11 Kontrollpersonen 41 Messungen vor.

41% der Patientenbefunde zeigten einen Amplitudenanstieg, bei 59% war die Amplitude kleiner oder blieb gleich.

Die Befundverteilung bei den Kontrollpersonen war identisch (41%:59%).

b) Hier liegen 65 Messungen an 17 Patienten und 20 Messungen an 6 Kontrollpersonen vor.

Bei den Patienten ergab sich eine Amplitudenzunahme in 34%, Amplitudenabnahme oder Gleichheit trat bei 66% der Befunde auf.

Von den Kontrollbefunden zeigten 60% eine Amplitudenzunahme, 40% eine Amplitudenabnahme oder Gleichheit.

4. DISKUSSION

Eine der am häufigsten angewandten Methoden zur Objektivierung des neuromuskulären Blockes bei Myasthenia gravis ist die repetitive supramaximale Stimulation eines Nerven und die Ableitung der Muskelaktionspotentiale von dem zugehörigen Muskel. Das charakteristische Antwortmuster eines myastheniekranken Muskels ist das Dekrement, worunter man den Abfall der Amplituden aufeinanderfolgender Muskelaktionspotentiale versteht, der zu Anfang der Reizserie auftritt, sein Maximum bei dem 4.-6. Potential hat und dann nicht weiter fortschreitet (80).
Seit der erstmaligen Einführung dieser Technik durch Harvey und Masland in den Jahren 1940/41 (47, 48) wurde das Dekrement von vielen Autoren als nahezu spezifisches Kriterium für die Diagnose Myasthenia gravis bestätigt (8, 12, 13, 28, 78, 80, 100). Leider ist der Test durch eine große Anzahl falsch negativer Befunde belastet (80) und es muß versucht werden, seine Empfindlichkeit zu steigern. Dies kann zum Beispiel durch Änderung der Ableitungstechnik oder durch Optimierung des Reizprogramms geschehen.

Während es mit der klassischen Technik - bei Reizung des N.ulnaris und Ableitung von den kleinen Handmuskeln - nur in etwa der Hälfte der Fälle gelang, das beweisende Dekrement aufzuzeichnen (78, 80, 85), liegt die Nachweisquote mittels der von uns hier neu vorgestellten Kombinationsmethode mit Reizung des N.accessorius und Ableitung vom M.trapezius bei 90%.

Zahlreiche Vorschläge sind in den letzten Jahrzehnten gemacht worden, wie sich die Empfindlichkeit des Harvey-Masland-Testes verbessern ließe. So empfahl Desmedt die Untersuchung in Ischaemie und illustrierte die Erfolge dieser Methode an Beispielen, bei denen ein zunächst subklinischer Befall des Muskels durch die Ischaemie-Provokation aufgedeckt werden konnte (8, 9). Da die Erfolgsquote bei dieser Vorgehensweise statistisch noch nicht belegt ist, läßt sich ihr Nutzen noch nicht abschätzen. Brown und Charlton (17), sowie Horowitz et al. (54) untersuchten die Myasthenieeaktion nach lokaler Curarisierung. In diesen Studien trat sogar bei klinisch rein okulären Formen der Myasthenie in etwa 50% ein elektromyographisch signifikanter Befund an

den Handmuskeln auf, doch darf trotz dieses Erfolges nicht übersehen werden, daß es sich hierbei um recht komplizierte Techniken handelt, die sich für die Routine im EMG-Labor nur noch bedingt eignen.

Eine einfache, kaum belästigende und ungefährliche Art, den neuromuskulären Block zu provozieren, besteht dagegen in der Erwärmung des Muskels mit geeigneten Infrarotlampen.

Die Temperaturabhängigkeit der Dekrementbefunde untersuchten Borenstein und Desmedt (8, 10, 11, 28), sowie Ricker et al. (86, 87):

Eine Abkühlung des Muskels bewirkt, daß die neuromuskuläre Übertragung sicherer wird, wie an einer Abnahme des Jitters zu beobachten ist, daß die absolute Amplitude der Einzelpotentiale zunimmt und - was in diesem Zusammenhang besonders bemerkenswert ist -, daß sich das myasthenische Dekrement verringert. Die Bedeutung der Temperaturkontrolle wird ersichtlich, wenn von den Autoren berichtet wird, daß sich in manchen Fällen ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen Temperatur- und Dekrementabnahme ergibt (86), und daß ein am warmen Muskel gemessenes pathologisches Dekrement fast vollständig verschwinden kann, wenn die intramuskuläre Temperatur auf 28°C gesenkt wird, was im Winter bei ambulanten Patienten an den kleinen Handmuskeln keine Seltenheit sei.

In den zitierten Experimenten wurden die Aktionspotentialveränderungen über einen weiten Temperaturbereich hin untersucht. Wir wollten dagegen durch unsere eigenen Untersuchungen Informationen erhalten, die es gestatten, den Einfluß des Parameters Temperatur bei relativ kleinen Schwankungen, wie sie nun nicht unter experimentellen Bedingungen, sondern bei der Routinediagnostik auftreten können, einzuschätzen. Wir bestimmten daher die Dekremente bei Temperaturen, die im Rahmen klinischer Untersuchungen wahrscheinlich sind, nämlich bei 32°C und 36°C.

Zur Temperaturkontrolle ist es dabei nicht nötig, stets die intramuskuläre Temperatur zu bestimmen, was für die Patienten das Einstechen einer Nadelsonde bedeuten würde. Basierend auf den Messungen der Temperaturgradienten in menschlichem Gewebe durch Bazett und McGlone (5) und entsprechend den Erfahrungen von Borenstein (8) kann stattdessen ein Temperaturfühler auf der Haut verwendet werden, wobei dann mit einer Temperaturdifferenz zwischen Oberfläche und Muskel von 1-2°C gerechnet werden muß (86).

In unseren Untersuchungen bewirkte die geringe Temperatursteigerung um 4°C, daß die Nachweisquote an ausgeruhten und ermüdeten Muskeln im Durchschnitt um 5.5%, nämlich von 57.75% auf 63.25% anstieg.
Wie Özdemir und Young (80) konnten wir Dekrementzunahmen bei Erwärmung verzeichnen, sie traten jedoch nicht regelmäßig auf. So bestimmten wir bei 30 Untersuchungsgängen an je 2 Muskeln insgesamt 60 mal das Ruhedekrement bei 32°C und bei 36°C. Bei Temperaturerhöhung fanden wir 21 mal eine Dekrementverstärkung, 13 mal trat dagegen eine Abschwächung ein. Die übrigen 26 Wertepaare lagen entweder im Vertrauensbereich oder zeigten keine Änderung. - In dem Kollektiv von Özdemir und Young (80) fand sich weiterhin kein Patient, bei dem sich bei Raumtemperatur ein negativer, nach Erwärmung aber ein positiver Befund ergab. Diese Konstellation trat bei uns immerhin bei 5 Patienten auf: Bei ihnen lagen beide Ruhewerte bei 32°C im Normbereich, bei 36°C ergab sich dann einmal am M.abd.poll.br., dreimal am M.trapezius und ein weiteresmal an beiden Muskeln ein pathologisches Dekrement. Der leichte Anstieg der Nachweisquote um 5.5% zeigt, daß die Erwärmung von 32°C auf 36°C die Sensibilität des Harvey-Masland-Testes geringfügig zu steigern vermag, allerdings sind die Unterschiede auf dem 95%-Niveau nicht signifikant.

Der Schwerpunkt unserer Arbeit lag jedoch auf der Ausarbeitung des Harvey-Masland-Testes für den M.trapezius bei Reizung des N.accessorius und in dem Nachweis der hohen diagnostischen Wertigkeit dieser neuen Methode durch systematische Vergleichsuntersuchungen mit einer herkömmlichen Ableitungsweise (M.abd.poll.br./N.medianus).

Voraussetzungen:
Die Stimulationselektromyographie prüft - im Gegensatz etwa zu systemisch-pharmakologischen Methoden - ausschließlich den Zustand des gerade untersuchten Muskels. Deshalb empfahlen Botelho et al. (12), Johns et al. (60), sowie Desmedt und Mitarbeiter (23), für die Untersuchung solche Muskeln auszuwählen, die von der Myasthenie eindeutig befallen sind und schon klinisch Schwäche zeigen. Özdemir und Young überprüften diese Empfehlung systematisch (78, 80) und konnten zeigen, daß der proximale M.deltoideus in seiner Aussagekraft distalen Muskeln überlegen ist - und zwar unabhängig davon, ob er klinisch schwach ist oder nicht. Es fand sich nur eine sehr lose Korrelation zwischen Schwäche und Ermüdbarkeit auf der einen und pathologischen EMG-Befunden auf der anderen Seite. Insbesondere

machen die Autoren auch auf den gegenteiligen Effekt aufmerksam. Bei einem deutlich schwachen myasthenischen Muskel sind die neuromuskulären Übergänge schon ohne elektrische Reizung erschöpft und die Zahl der funktionierenden Muskelfasern ist schon vor Testbeginn soweit reduziert, daß ein weiteres Dekrement nicht mehr erwartet werden kann. Dadurch aber wird die Empfehlung, nur schwache Muskeln zu testen, fraglich. Vielmehr kristallisiert sich in den wenigen vergleichenden Untersuchungen, die bisher vorliegen, heraus, daß es, unabhängig vom klinischen Bild, besser ist, proximal gelegene Muskeln zu untersuchen (78, 80, 85). Über deren bessere Aussagekraft herrscht heute weitgehend Einigkeit (8, 12, 13, 29, 104).

Nun stehen die Bestrebungen, einerseits klinisch schwache Muskeln und andererseits vorzugsweise proximale Muskeln zu testen, im allgemeinen nicht im Widerspruch zueinander, da die Myasthenie bei typischem Verlauf zeitlich zuerst und generell am häufigsten gerade die proximale Muskulatur, also die Muskeln der Augen, des Gesichts, die Kau- und Schluckmuskulatur, sowie die Muskeln des Schulter- und seltener des Hüftgürtels befällt (50, 99). Besonders festzuhalten ist dabei, daß es sich häufig um Muskeln handelt, die von Hirnnerven versorgt werden.

Die meisten Hirnnerven sind jedoch der Stimulation nicht zugänglich, mit Ausnahme des N.facialis und des N.accessorius. Die Methode für die Untersuchung des N.facialis geht auf Botelho (12) zurück, wir stellen hier erstmals eine standardisierte Testanordnung für den M.trapezius bei Reizung des N.accessorius vor:

Wir plazierten die bipolare Reizelektrode über dem seitlichen Halsdreieck zwischen dem Hinterrand des M.sternocleidomastoideus und der Pars descendens des M.trapezius. Hier liegt der N.accessorius nur von Haut und Fascie bedeckt - er kann daher leicht gefunden und mit geringer Stromstärke selektiv gereizt werden. Nur das Punctum nervosum cranial der optimalen Reizstelle am Hinterrand des M.sternocleidomastoideus und der Plexus brachialis, anteriocaudal könnten miterregt werden. Da diese beiden Nervenbahnen im Gegensatz zum N.accessorius sensible Fasern enthalten, würde ihre unbeabsichtigte Mitreizung vom Patienten sogleich reklamiert werden. Zwischen ihnen verläuft der N.accessorius aber über eine ausreichend lange Strecke isoliert, so daß solche fehlerhaften Positionen problemlos vermieden werden können.

Die geeignetste Stelle für die Ableitung der Muskelaktionspotentiale mit einer Oberflächenelektrode wurde in einer gesonderten Voruntersuchung festgelegt: Sie liegt in der Mitte der Verbindungslinie von Acromion und Vertebra prominens, etwa 4 cm dorsocaudal des Oberrandes des M.trapezius.

Im Verlauf dieser Voruntersuchungen ergaben sich interessanterweise bei 7 von 75 Messungen an gesunden Probanden vorgetäuscht positive Befunde, und zwar stets dann, wenn wir in der Nähe des medialen Randes der Schulterblattgräte ableiteten. Vielleicht steht dies damit in Zusammenhang, daß etwa unter diesem Hautareal der Muskel in seine platte Sehne übergeht, bevor er an der Spina scapulae ansetzt. Wenn der Muskel während der Kontraktion bei äußerlich erhaltener Isometrie im Rahmen seiner inneren Elastizität eine geringfügige Verformung erfährt (78), dann müßte sich gerade in diesem Grenzgebiet der Anteil der Muskelfasern, der unter der Elektrode liegt, zugunsten von Sehnenanteilen vermindern. Das aber würde sich in einem Amplitudenabfall äußern. Der von uns empfohlene Ableitungspunkt ergab aber bei den Voruntersuchungen und bei den 176 Kontrollmessungen an 11 gesunden Probanden in keinem Fall einen falsch positiven Befund.
Der somit festgelegte Ableitungspunkt steht in Einklang mit den Ergebnissen Cheringtons (18), der bei seinen Untersuchungen zur Nervenleitgeschwindigkeit die geeignetste Ableitungsstelle 5 cm lateral des Processus spinosus von C_7 lokalisierte.
Die indifferente Elektrode schließlich klebten wir auf die Haut über der Clavicula und die Erdung brachten wir am gleichseitigen Oberarm an. Damit ergab sich eine verläßliche und leicht reproduzierbare Ableitungsgeometrie mit ebenmäßigen biphasischen Potentialen großer Amplitude.
Sowohl zur Reizung, als auch für die Ableitung wählten wir Oberflächenelektroden, um die Belästigung für die Patienten nach Möglichkeit gering zu halten. Zwar verwendet Desmedt zur Reizung vorzugsweise zwei Nadeln, die entlang dem Nerven im Abstand von etwa 2 cm eingestochen werden, und zur Ableitung subcutane Elektroden, weil dies besonders stabile Resultate auch über längere Zeit ergeben soll (8, 28), doch wurden auch durchaus gute Erfahrungen mit Oberflächenelektroden gemacht (64). Immerhin ist hier die, wenn auch geringe, Gefahr einer Verletzung des Nerven ausgeschlossen, und bei sorgfältiger Fixierung braucht ein Verrutschen nicht befürchtet zu werden, das ja selbst bei Verwendung von Nadelelektroden nicht immer ausgeschlossen werden kann.

Der entscheidende Parameter der Methode nach Harvey und Masland ist die supramaximale Reizstromstärke (47, 48). Sie ist garantiert, wenn die Eingabespannung die zur vollständigen Erregung aller Nervenfasern gerade nötige Spannung nochmals um 50% übertrifft. Dann kann es auch bei geringen Widerstandsänderungen, die sich während länger dauernder Untersuchungen ergeben können, nicht passieren, daß die Zahl der erregten Nervenfasern variiert, und es sind definierte Verhältnisse erreicht. Dies ist aber die unabdingbare Voraussetzung für die quantitative Auswertung der Muskelaktionspotentialamplituden.

Wie Desmedt herausarbeitete, eignen sich für die Dekrementbestimmung am besten 5 Stimuli bei einer Frequenz von 3-5 Stimuli/sec. (28), ein Verfahren, das auch wir benutzten. Denn:

Die Amplitude eines Einzelreizes ist für die Diagnostik nicht geeignet, da sie beim myasthenischen Muskel nur unwesentlich vom Normbereich abweicht (12, 13, 28, 47, 100). Zwar unterscheiden sich die Amplitudenmittelwerte bei Patienten und Kontrollpersonen signifikant voneinander, doch ist die Streuung beider Bereiche so groß, daß 85% der Patientenbefunde auch im Normbereich liegen (59, 60).

Der charakteristische Amplitudenabfall zeigt sich dann erst bei Serienreizung, da die Verschlechterung, die der Applikation eines Einzelreizes folgt, ihr Maximum etwa 0.3-0.5 sec. nach dem Reiz erreicht (28). Schließt sich aber innerhalb dieses Zeitraumes schon der zweite Reiz mit der zweiten nachfolgenden Depression an und so fort, so entsteht die schrittweise Verkleinerung der Aktionspotentiale - ein Vorgang, der meist bis zum fünften Potential hin fortschreitet (12) und als Dekrement bezeichnet wird. Eine Untersuchung über das fünfte Potential hinaus ergibt im allgemeinen keine weitere Steigerung des Dekrementes mehr (28).

Özdemir und Young (78) fanden ebenfalls 3-5 Stimuli/sec. die beste Testfrequenz, sie erhielten aber auch mit 1 Stimulus/sec. noch gute Resultate.

Bei Erhöhung der Testfrequenz können zwei Prozesse den Dekrementbefund wieder verdecken: Durch bessere Synchronisation der Muskelfaseraktionen (Pseudofacilitation) und durch Rekrutierung zunächst nicht erregter Fasern (Facilitation) können sich die Muskelaktionspotentiale vergrößern und das Dekrement damit kompensieren (28).

Um nun den Nutzen der Trapeziusableitung einschätzen zu können, ist es nötig, die hier erhobenen Befunde systematisch mit den Ergebnissen einer herkömmlichen Methode zu vergleichen. Als Referenzmuskel wählten wir den M.abductor pollicis brevis und reizten den N.medianus unmittelbar proximal des Handgelenkes.

Zunächst bestimmten wir den Vertrauensbereich beider Muskeln anhand der Messungen an gesunden Probanden; denn es ist bisher nicht nachgewiesen,daß allen Muskeln derselbe Vertrauensbereich zugeordnet werden darf. Es konnte jedoch statistisch gezeigt werden, daß die Messwertgruppen beider Muskeln in gleicher Weise verteilt sind und denselben Grenzwert zum pathologischen Bereich hin aufweisen (Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon (49)). Wir fanden diesen Grenzwert bei einem Amplitudenabfall von -8% und betrachteten daher alle Dekremente, die -8% oder stärker negativ ausfielen als pathologisch. Dieser Wert deckt sich mit den Ergebnissen von Slomic et al. (100), wohingegen Desmedt (28) und Özdemir und Young (80) beim Gesunden einen Amplitudenabfall bis einschließlich -8% fanden, bzw. die Grenze zum Pathologischen bei -10% ansetzten (78).

Nach unseren Kriterien trat bei keiner der 352 Kontrollmessungen - auch nicht nach Provokation - ein falsch positives Ergebnis auf.

Bewertung der Ergebnisse am M.trapezius:

Durch die Verwendung des M.trapezius konnte die Dekrement-Nachweisquote bei verschiedenen Temperaturen und Ermüdungszuständen um durchschnittlich 27% im Vergleich zum M.abd.poll.br. gesteigert werden. Damit ergibt sich ein hochsignifikanter Einfluß der Muskelwahl auf die Dekrementergebnisse. (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1°/oo).

Wurde sowohl der M.trapezius als auch der M.abd.poll.br. zur Untersuchung herangezogen, so konnte bei 24 von 26 (=92%) Myastheniepatienten, deren Diagnose gesichert war, ein pathologisches Dekrement nachgewiesen werden. Bei alleiniger Untersuchung des M.abd.poll.br. gelang dies bei 19 Patienten (=73%), würde nur der M.trapezius untersucht worden sein, bei 23 Patienten (=88%). Damit ist an einem einzigen Muskel ein Grad von Zuverlässigkeit in der Diagnostik erreicht, der dem der anti-ACh-Rezeptoren-Antikörperbestimmung vergleichbar ist (66) und es läßt sich gleichzeitig erkennen, wie sinnvoll es ist, den M.trapezius zur Diagnostik heranzuziehen.

Zwar kann der Fall eintreten - und dies kam bei uns einmal vor -, daß ein Handmuskel ein pathologisches Dekrement zeigt, während sich der M.trapezius unauffällig verhält, doch ist dies insgesamt selten, und der Unterschied zwischen den Ergebnissen reiner Trapeziusuntersuchungen und den Befunden an zwei Muskeln ist gering.

Ricker und Hertel (85) konnten die Myasthenie am Hypothenar nur bei 3 ihrer 23 Patienten nachweisen (=13%), während dies bei Ableitung von dem proximalen M.deltoideus bei 17 Patienten gelang (=74%).

Slomic et al. (100) untersuchten ebenfalls eine Gesamtheit von 23 Patienten und fanden ein signifikantes Dekrement am M.adductor pollicis bei 19 Patienten, dies sind 83%.

Umfangreichere Vergleiche liegen ferner in zwei Veröffentlichungen von Özdemir und Young vor. Die Autoren untersuchten in einer Arbeit (78) 30 Patienten an 3 Muskeln und hatten am M.abd.dig.min. in 43%, am M.flex.carpi rad. in 52% und am M.deltoideus in 76% Erfolg. Alle Muskeln zusammengenommen konnten sie bei 26 von 30 Patienten (=87%) die Diagnose elektromyographisch bestätigen. In der anderen Arbeit (80) untersuchten sie 4 Muskeln bei 80 Patienten (jedoch nicht alle 4 bei allen 80 Patienten). Positive Befunde erhielten sie vom M.flex.carpi rad. in 52%, vom M.abd.dig.min. in 59%, vom M.orbicularis oculi in 62.5% und vom M.deltoideus in 82%. Bei Testung mehrerer Muskeln lag die Nachweisquote bei 76 von 80 Patienten, entsprechend 95%.

(In diesen Befunden sind sowohl Ableitungen am ausgeruhten Muskel, als auch - bei negativem Ausfall der Ruhemessung - Wiederholungsuntersuchungen nach 30 Sek. Ermüdung enthalten).

Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß Özdemir und Young Patienten, die sich in völliger klinischer Remission befanden, von der Untersuchung ausschlossen. Bei einer solchen Vorauswahl müßten wir einen Patienten aus unserer Statistik herausnehmen, um ein vergleichbares Kollektiv zu erhalten. Unsere Zahlen sehen dann folgendermaßen aus:

M.abd.poll.br. ... 19 von 25 Patienten = 76%

M.trapezius..... 23 von 25 Patienten = 92%

beide Muskeln... 24 von 25 Patienten = 96%.

Wie durch diese Vergleiche belegt werden kann, ist der M.trapezius hervorragend für die Myastheniediagnostik geeignet. Und zusammen mit dem

N.accessorius haben wir ein Nerv-Muskel-Paar, das sämtliche wünschenswerten Bedingungen erfüllt: Ein proximaler und klinisch häufig betroffener Muskel und ein Hirnnerv, der leicht zugänglich und selektiv reizbar ist und der, was subjektiv für die Patienten besonders von Vorteil ist, nur motorische Fasern führt, bei dem also keine Schmerzfasern miterregt werden müssen. (Tatsächlich beschrieben unsere Patienten auch, eher einen Stoß gegen die Schulter zu verspüren als einen Schmerz, wie er bei der Medianusreizung auftritt.)

Besonders die günstigen Eigenschaften des N.accessorius heben den Trapeziustest gegen die nachgewiesenermaßen auch günstige Ableitung vom M.deltoideus ab. Denn im Falle des M.deltoideus muß der Plexus brachialis am Erb'schen Punkt gereizt werden. Dies ist nicht nur unangenehm für die Patienten, sondern birgt auch bei der Verwendung von Nadelelektroden die Gefahr der Pleuraverletzung in sich (85). Weiter erfordert die "möglichst selektive" Reizung der den M.deltoideus versorgenden Fasern einiges Geschick.

Das letztgenannte Argument spricht auch gegen die Verwendung des M.biceps brachii. Für ihn liegen zur Zeit noch keine Vergleichsuntersuchungen vor; mag er als relativ proximaler Muskel vielleicht auch häufig ein Dekrement zeigen, so ist doch der N.musculocutaneus in der Axilla wesentlich schwieriger zu erreichen (8) als der N.accessorius im seitlichen Halsdreieck.

Mit einer Nachweisquote von 62.5% (80) ergibt sich für den M.orbicularis oculi, der von Botelho (12) empfohlen wurde, eine mittlere Brauchbarkeit. Nachteilig wirken sich hier vor allem die Unannehmlichkeiten aus, die mit einer Gesamtreizung des N.facialis über der Parotis verbunden sind (29) und die Unmöglichkeit isometrischer Ableitungen (50). Als weniger belästigend beschreibt Heuser (52) seinen Test am M.retroauricularis, der ebenfalls in den Bereich des N.facialis fällt, jedoch wegen der Feinheit der Strukturen eine subtile Technik verlangt. Dieser Muskel soll wegen seiner Koppelung mit den Augenmuskeln (51) eine hohe Empfindlichkeit zeigen, doch fehlen hierfür noch vergleichend statistische Belege.

Daß trotz der Vorteile, die proximale Muskeln bieten, die kleinen Handmuskeln häufig zur Diagnostik herangezogen werden, mag einerseits historisch bedingt sein (die Originalmethode von Harvey und Masland benutzt den N.ulnaris mit Ableitung vom Hypothenar (47, 48)), andererseits sind die

anatomischen Lagebeziehungen am Unterarm recht übersichtlich und die Nerven gut zugänglich (29). Durch den langen Verlauf der Nerven ist es sogar möglich, durch Leitungsanaesthesie proximal der Reizstelle Schmerzfreiheit herbeizuführen, sofern man eine Leitungsanaesthesie mit ihren Risiken für indiziert hält und der Aufwand nicht einer raschen, zuverlässigen und vor allem einfachen Diagnostik widerspricht.
Isometrie kann bei den kleinen Handmuskeln relativ leicht gewährleistet werden, da sie nur eine geringe Kraft entwickeln können. Die Kraft der Deltoideus- und Trapeziuszuckungen ist weitaus größer, doch ist dies kein ausschlaggebender Nachteil, da durch festes Halten eine hinreichende Isometrie und damit Artefaktfreiheit erzielt werden kann (85).
Für stammnahe Muskeln besteht weit weniger die Gefahr, auszukühlen und dadurch falsch negative Befunde hervorzurufen, als für die Handmuskeln (86). Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß ein einfacher Temperaturgradient für die höhere Wertigkeit proximaler Muskeln verantwortlich ist. Einerseits ist nämlich der Einfluß der Temperatur, wie unsere Messungen bei 32°C und 36°C zeigen, nicht groß genug, um den hoch signifikanten Vorteil proximaler Muskulatur zu erklären. Andererseits war in den Untersuchungen, die den Vorteil proximaler Muskeln belegen, die Temperatur kontrolliert und in den verschiedenen Muskelgruppen gleich gehalten (8, 78, 85, eigene Messungen).

Wiederum von Desmedt stammt der Vorschlag, den Muskel auch nach einer tetanischen Reizung zu untersuchen, also den Funktionszustand erschöpfter bzw. ermüdeter Synapsen zu prüfen. Er beobachtete nämlich im Anschluß an einen längerdauernden hochfrequenten Reiz Veränderungen, wie sie nur beim myasthenischen Muskel vorkommen (28):
Einige Sekunden nach Ende des Dauerreizes fällt die initiale Potentialamplitude einer Dekrementmessung vergrößert aus, das Dekrement selbst ist jedoch weniger ausgeprägt als bei einer Vergleichsmessung vor dem Tetanus. Die neuromuskuläre Überleitung scheint also verbessert zu sein. Dieses Phänomen wird posttetanische Potenzierung (PTP) genannt; sie ist von kurzer Dauer und verschwindet, so Desmedt, nach 20-40 Sekunden. Dann schließt sich die Erschöpfungsphase mit einer Verstärkung des neuromuskulären Blockes an. Sie erreicht nach 3-4 Minuten ihr Maximum, das Anfangspotential ist jetzt besonders klein und das Dekrement stark ausgeprägt. Diese Veränderungen bilden sich meist im Verlauf der folgenden 20-30 Minuten zurück und die praetetanischen Vergleichswerte werden wieder erreicht.

Desmedt bezeichnet diesen Ablauf von PTP, Erschöpfung und Erholung als posttetanischen Zyklus und hebt ihn als pathognomonisches EMG-Zeichen der Myasthenie hervor.
Obwohl die PTP ein ubiquitärer Prozeß ist (55) und auch physiologischerweise stattfindet (28), kann sie beim Gesunden im Stimulations-EMG nicht nachgewiesen werden, da durch den großen physiologischen Sicherheitsfaktor der neuromuskulären Übertragung (81) stets alle Muskelfasern vollständig erregt werden und somit nicht mehr für eine Rekrutierung durch erhöhten Transmitterauswurf zur Verfügung stehen. Anders beim curarisierten Muskel: Hier ist, wie bei der Myasthenie, der Sicherheitsfaktor von vorn herein reduziert (17) und eine Potenzierung kann nachgewiesen werden, es fehlt aber die Phase der Erschöpfung (28). Dies begründet die Spezifität der Untersuchung in erschöpftem Zustand und bedeutet gleichzeitig einen der frühen Hinweise darauf, daß die Pathogenese der Myasthenie nicht auf einer curareähnlichen Substanz beruht.
Den posttetanischen Zyklus deutet Desmedt als Überlagerung der Erschöpfungsreaktion mit Erholung einerseits und der PTP andererseits: Gleich nach Ende des Tetanus habe die Erschöpfung ihr virtuelles Maximum und bilde sich dann langsam zurück. Ihr überlagere sich in den ersten 40 Sekunden die PTP, die somit das starke Dekrement der Erschöpfung eine Zeit lang kompensiere. Erst wenn die PTP abgeklungen sei, lasse sich die Erschöpfung und Erholung mittels Dekrementmessungen direkt verfolgen.

Da nun weder die PTP, noch die Erschöpfung beim Gesunden nachzuweisen sind, hat man versucht, beide Phänomene als diagnostische Tests zu nutzen.
Dabei wurde die PTP oder, was das gleiche bedeutet, die posttetanische Facilitation, von verschiedenen Autoren auf verschiedene Weise gemessen:
Zunächst gibt es eine Vielzahl von Reizprogrammen. Die conditio sine qua non, der Tetanus, wurde von unphysiologischen 200/sec.-Reizserien über 20-50 Stimuli/sec. für 2-8 Sekunden Dauer (28) bis hinab zu 40 Stimuli/sec., 1/2 Sekunde lang (104), variiert. (Bemerkenswert für das letztgenannte Programm ist, daß hier nur 20 Stimuli für einen Tetanus gebraucht wurden, der eine Facilitation hervorzubringen im Stande war).
Bezüglich derlei verschiedener Reizprogramme stellen Johns et al. (60), sowie Slomic et al. (100) fest, daß das Ausmaß und die Länge der Facilitation dann zunehmen, wenn Frequenz und Länge des Reizes vergrößert werden.

Als zweites wird auch das Auswertungsverfahren nicht einheitlich gehandhabt:
Ein 3/sec.-Dekrement vor dem Tetanus kann mit einem 3/sec.-Dekrement nach dem Tetanus verglichen werden (28, 59, 100). Oder es wird die Amplitude des Muskelaktionspotentials auf einen Einzelreiz vor dem Tetanus mit der Antwort auf einen Einzelreiz danach ins Verhältnis gesetzt (59, 100). Schließlich wird auch das erste posttetanische Potential mit dem Abschlußpotential der unmittelbar vorausgegangenen Reizserie verglichen (30, 104).

Da somit für die Facilitationsmessung noch kein Standardverfahren herausgearbeitet wurde, wählten wir für unsere eigenen Untersuchungen zwei verschiedene Reizmuster aus, und da ferner über die Definition der Facilitation keine völlige Einigkeit herrscht, wandten wir auch in dieser Hinsicht verschiedene Arten der Auswertung an.
Verglichen wir ein 5/sec.-Dekrement vor dem Tetanus (50/sec., 1 Min. lang) mit einem 5/sec.-Dekrement 20 Sekunden danach, so fiel das posttetanische Dekrement im Verhältnis zum praetetanischen in derselben Anzahl der Fälle größer, wie auch kleiner oder gleich aus. Das erste posttetanische Einzelpotential war gegenüber dem praetetanischen 5 mal größer (31%) und 11 mal kleiner (69%).
Johns et al. (59, 60) registrierten bei vergleichbaren Auswertungsverfahren in der ersten posttetanischen Sekunde einen verstärkten Block, dann aber eine PTP insofern, als der erste posttetanische Einzelstimulus größer als der praetetanische ausfiel, das posttetanische Dekrement war aber, im Gegensatz zu Desmedts Angaben, verstärkt. Die Autoren berichten jedoch nur summarisch und fügen keine Statistik bei.
Slomic et al. (100) fanden sowohl für die Einzelreize, als auch für die Dekremente 10 Sekunden nach dem Tetanus bei 6 von 8 Patienten eine PTP, in den folgenden 2 Minuten aber waren die Veränderungen unsystematisch und klein.

Bezogen wir das erste posttetanische Potential auf das Abschlußpotential des Dauerreizes, so verhielten sich Patienten- und Kontrollwerte identisch (bei jeweils 41% ergab sich ein Amplitudenanstieg, bei 59% blieben die Amplituden gleich oder wurden kleiner). Wird das Schlußpotential des posttetanischen Dekrementes mit dem Abschlußpotential des Tetanus ins Verhältnis gesetzt, so ergibt sich eine Amplitudenzunahme bei etwa 1/3 der Patienten und etwa 2/3 der Kontrollpersonen.
Ebenfalls bezogen auf das Abschlußpotential des Tetanus fanden Struppler et al. (104) nach einem reizfreien Intervall von 1-1,5 Sekunden eine deutliche Facilitation.

Lambert, der anstelle der indirekten Reizung eine maximale Willkürinnervation von 10 Sekunden Dauer setzte, fand bei 70 Patienten 3 Sekunden nach dem Tetanus eine im Durchschnitt auf das 1.15-fache vergrößerte Amplitude (65).
Dem engbegrenzten gesetzmässigen Phasenverlauf im Desmedt'schen Zyklusschema widersprechen auch Özdemir und Young (80): Nach ihren Erfahrungen kann die PTP bei 50% der Myastheniepatienten nachgewiesen werden, sie sei jedoch sicher nicht immer vorhanden. Weiterhin möchten sie die Zeitverläufe der beiden Phasen nicht zu eng gefaßt wissen, da sie von einem Patienten zum anderen und auch bei dem gleichen Patienten von Muskel zu Muskel variieren. So konnten sie die von Desmedt angegebene Reduktion des Dekrementes in den ersten 40 posttetanischen Sekunden nicht regelmäßig nachweisen, sie fanden vielmehr bei mehreren Patienten in diesem Zeitraum ein verstärktes Dekrement. Es kam sogar mehrfach vor, daß Patienten, die in Ruhe unauffällige Werte hatten, gerade in der eigentlichen PTP-Phase Dekremente zeigten. Bei Messungen aber, die eine PTP ergaben, blieb diese gelegentlich länger als 5 Minuten nachweisbar.

Zuletzt weist Ludin (67) darauf hin, daß die posttetanischen Veränderungen nach einem kurzen Tetanus (50/sec. während 1-2 Sekunden) stark wechseln und daher für die Diagnostik weniger wichtig sind und stellt an anderer Stelle fest, daß er nur selten wirklich signifikante Befunde erheben konnte (68).

Sowohl die zitierten, als auch die hier neu vorgelegten Befunde lassen zur Zeit noch keine klare Gesetzmäßigkeit der PTP erkennen, welche möglicherweise erst in noch systematischeren und umfangreicheren Experimenten aufgedeckt oder aber widerlegt werden könnte.

Anders verhält es sich mit der Ermüdungsreaktion.
Das Ziel ist, ein gegenüber den Ruhewerten verstärktes Dekrement zu provozieren. Eine eventuelle Facilitation könnte dies zumindest teilweise kompensieren und ist daher unerwünscht. Da das Ausmaß der Facilitation aber mit der Reizfrequenz zunimmt (60), sind hohe Reizfrequenzen in diesem Falle ungeeignet.
Nun ist die Ermüdung weniger an die Reizfrequenz, als vielmehr an die Anzahl der Stimuli gebunden (28), und deshalb empfiehlt sich für den Ermüdungstest ein niederfrequenter langanhaltender Dauerreiz. Eine Reizung mit 3-5 Stimuli/sec. kann die Ermüdungsreaktion einleiten, sie ruft aber keine

merkliche PTP mehr hervor (28).

Borenstein empfiehlt einen 4-minütigen 3/sec.-Reiz (=720 Stimuli) (8). Doch schon nach einer 3/sec.-Reizung über 100 Sekunden (= 300 Stimuli) weist Desmedt eine reine Erschöpfungsphase nach (28). Wir wählten für die Ermüdung einen 1 Minute dauernden 4/sec.-Reiz (= 240 Stimuli). Obwohl wir damit unter den Empfehlungen von Borenstein und Desmedt blieben, erwies sich die Zahl der Stimuli als ausreichend, um eindeutig als Provokation dienlich zu sein. Zwar sind Reizserien dieser Frequenz für die Probanden weniger belästigend als hochfrequente, dennoch sind sie unangenehm, und im Hinblick auf die Schonung der Patienten wäre es interessant, zu untersuchen, wie weit die Stimuluszahl noch reduziert werden kann, bis der diagnostische Gewinn schließlich infrage gestellt wird. - Durch unser Ermüdungsprogramm konnten wir - mit wenigen Ausnahmen - in der Tat eine Dekrementzunahme hervorrufen, und die Nachweisquote an den beiden untersuchten Muskeln stieg um durchschnittlich 19.5% an. Dies ist eine statistisch hoch signifikante Zunahme. (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1%).

Unter den 30 Patienten, die Özdemir und Young untersuchten (78), gelang es bei 6 Patienten erst nach Ermüdung, ein pathologisches Dekrement in einzelnen Muskeln aufzuzeichnen. Ein Patient war darunter, bei dem dies das einzige nachweisbare Dekrement war. Bei den anderen konnte durch Untersuchung mehrerer Muskeln letztlich auch ohne Ermüdung die Diagnose Myasthenie gestellt werden.

Bei uns trat der Fall 3 mal ein, daß ein Patient in Ruhe an keinem Muskel, auch nicht nach Erwärmung, ein pathologisches Dekrement zeigte, nach Ermüdung jedoch ergaben sich dann pathologische Befunde.

Am M.abd.poll.br. zeigten 7 Patienten erst nach Ermüdung das myasthenische Dekrement, am M.trapezius war dies bei 3 Patienten der Fall; am M.trapezius wohl deshalb weniger, weil dieser Muskel ohnehin weniger falsch negative Befunde ergibt.

Im Hinblick auf das Zyklusschema Desmedts (28) verfolgten wir den Ablauf von Erschöpfung und Erholung durch punktuelle Dekrementmessungen 20 Sekunden, 1, 2, 3, 4, und 5 Minuten nach Ende des Dauerreizes:

Zum Zeitpunkt "20 Sekunden" hatte sich die neuromuskuläre Überleitung in etwa der Hälfte der Fälle gegenüber den Ruhewerten verschlechtert, bei der anderen Hälfte fielen die Dekremente gleich oder etwas geringer als in Ruhe

aus. In den folgenden Minuten durchliefen die Muskeln dann ihr eigentliches Tief, wobei die Dekremente in etwa 4/5 der Fälle die Ruhewerte übertrafen. Während nach Desmedts Theorie die Erschöpfung ihr Maximum gleich nach Ende des Dauerreizes hat und sich dann - zwar bei verschiedenen Patienten mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, jedoch kontinuierlich - zurückbildet, ergab bei uns der erste Meßwert nach der Ermüdung nur in etwa 10% das stärkste Dekrement der Meßreihe. Daß auf den 20-Sek.-Wert nur selten ausgeprägte Dekremente fielen, und im Gegenteil dieser Zeitpunkt gerade durch schwache Dekremente auffiel, ließe sich dahingehend interpretieren, daß möglicherweise trotz des niederfrequenten Reizes eine Facilitation der Ermüdung überlagert ist, die zwar die 20-Sek.-Werte abschwächen, sich aber auf die Werte innerhalb der 1. bis 5. Minute nicht mehr auswirken kann.

Zu der Frage, zu welchem Zeitpunkt nun abgeleitet werden sollte, läßt sich sagen, daß sehr frühe Ableitungen (20 Sek., 1 Min.) ungeeignet sind, denn im allgemeinen können in den folgenden Minuten stärkere Dekremente aufgezeichnet werden. In unseren Ergebnissen ist gerade der 20-Sek.-Wert unter den Ermüdungswerten am wenigsten geeignet, ein verstärktes Dekrement nachzuweisen. Die ausgeprägtesten Befunde zeigten eine leichte Häufung um die 4. Minute, doch traten die Maxima der einzelnen Meßreihen stark gestreut von dem 20-Sek.-Wert bis hin zur fünften Minute auf. Gleichmäßige Erholungsverläufe sahen wir insgesamt selten und allgemein nahm die Variabilität der Dekremente im Laufe der Zeit zu.
Die Nullhypothese, daß die Dekremente zu den sechs Zeitpunkten bis auf zufällige Einflüsse allerdings gleich oder vertauschbar seien, konnte nach Friedman (41) mit Bindungskorrektur bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.011 abgelehnt werden.
A-posteriori-Mehrfachvergleiche nach Scheffé (91) bzw. Holm (53) bestätigten ferner, daß große Abweichungen am ehesten zwischen dem 20-Sek.-Wert und dem 4-Min.-Wert beobachtet werden können, daß jedoch bis zum Zeitpunkt "2 Minuten" eher mit gleichmäßigen Veränderungen gerechnet werden kann.
Dies aber bedeutet, daß sich der 2-Minuten-Wert als verläßlicher für die Diagnostik anbietet, auch, wenn hier unter Umständen nicht das größtmögliche Dekrement aufgezeichnet wird.

Slomic et al. (100) fanden in den ersten 2 Minuten nach dem Dauerreiz unsystematische und kleine Veränderungen. Insbesondere beobachteten sie die Erschöpfungsphase nur bei etwas mehr als der Hälfte ihrer Patienten,und ein gesetzmäßiger Verlauf von Ermüdung und Erholung ließ sich aus ihren Daten ebenfalls nicht belegen, da die Dekrementmaxima stark streuend zu verschiedenen Zeiten nach dem Tetanus auftraten.
Die Fragen, die somit bezüglich des Zeitverlaufes der Ermüdung offen bleiben, dürfen jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß durch die Ermüdung eine hochsignifikante Reduktion der falsch negativen Befunde gelang.

Da unser Versuchsplan vorsah, sowohl die diagnostische Wertigkeit des M.trapezius zu belegen, als auch Datenmaterial zur Einschätzung des Nutzens von Ermüdung und Erwärmung zu gewinnen, führten wir systematisch die Messungen in allen acht Kombinationsmöglichkeiten der drei Einflußgrößen "Muskel", "Zustand" und "Temperatur" durch. Dabei ist es wichtig, daß zwischen den einzelnen Untersuchungen adaequate Pausen eingehalten werden, um eine gegenseitige Beeinflussung der Messungen, etwa durch zu kurze Erholungszeit, auszuschließen. Es genügt eine Pause von etwa 1/2 bis 1 Minute zwischen zwei aufeinanderfolgenden Dekrementbestimmungen, um die Unabhängigkeit der Messungen zu gewährleisten (28).
Unsere Meßdaten enthalten 120 Doppelbestimmungen, die mit einer zwischengeschalteten Pause von 1/2 bis 1 Minute ausgeführt wurden. Da sich die Zahl der pathologischen Befunde unter den Erstmessungen nicht wesentlich von der Anzahl pathologischer Befunde unter den Zweitmessungen unterscheidet, braucht ein Einfluß der Dekrementmessung im Sinne einer Ermüdungsprovokation nicht berücksichtigt zu werden.
Dennoch muß der Einfluß der Zeit in zweierlei Hinsicht beachtet werden:
Nach Desmedt (28) bildet sich die Erschöpfung während einer etwa 20-30 Minuten dauernden Erholungspause zurück. Erst danach erreicht die neuromuskuläre Überleitung wieder ihr Ausgangsniveau. Es muß also mindestens 1/2 Std. gewartet werden, bis derselbe Muskel bei anderer Temperatur ein zweitesmal untersucht werden kann. Wir hielten genügend lange Pausen dadurch ein, daß wir die Muskeln im Wechsel untersuchten, sodaß sich der eine erholte, während der andere getestet wurde. Dies bringt aber mit sich, daß sich die Untersuchungen auf mehrere Stunden pro Patient erstreckten, und in dieser Zeit tritt eine weitere, nicht zu kompensierende

Veränderung auf: Sind die Patienten nämlich mit cholinesterasehemmenden Medikamenten behandelt, so wird während dieser Zeit eine Elimination des Pharmakons stattfinden, und die neuromuskuläre Überleitung wird sich verschlechtern. Bei unseren Patienten achteten wir darauf, daß, wenn immer ihr klinischer Zustand es gestattete, eine mindestens vierstündige (wie bei Özdemir und Young (80)), meist aber sechs- oder mehrstündige Medikamentenkarenz eingehalten wurde, um die Verschiebung der Basislinie nach Möglichkeit gering zu halten.
Özdemir und Young (80) haben Dekrementbestimmungen 45 - 60 Minuten nach Medikamenteneinnahme durchgeführt, zu einer Zeit also, zu der die Wirksamkeit des Medikamentes am größten ist, und sie fanden, obwohl die Symptomatik der Patienten wesentlich gemildert war, in keinem Fall eine "Normalisierung" des pathologischen Befundes, freilich jedoch eine Abschwächung.
Und Desmedt (28) weist darauf hin, daß durch Cholinesterasehemmer keines der EMG-Zeichen der Myasthenie ganz gelöscht wird, auch nicht der posttetanische Zyklus.
Dennoch beachteten wir die Verschiebung der Basislinie der neuromuskulären Überleitung insofern, als wir mit denjenigen Testkombinationen begannen, die nach den Befunden aus Voruntersuchungen die stärkeren Dekremente erwarten ließen. Wenn sich dann, bis wir zu den weniger aussagekräftigen Konstellationen kamen, die Überleitung an der Synapse verschlechtert hatte, und wir dennoch hochsignifikante Vorteile der zuerst durchgeführten Untersuchungsweisen erhielten, können diese keinesfalls durch einen in der Zwischenzeit eingetretenen Wirkungsverlust der Medikamente vorgetäuscht sein. Im Gegenteil, die Überlegenheit der vorangegangenen Kombinationen tritt eher abgeschwächt in Erscheinung und ist tatsächlich wohl noch drastischer.

Der größte Vorteil hat sich aus der Einführung der hier neu vorgestellten Trapeziusableitung ergeben. Dadurch allein konnte schon bei allen Myasthenikern der neuromuskuläre Block objektiviert werden, mit Ausnahme eines Patienten in völliger klinischer Remission und eines weiteren mit rein okulärer Symptomatik.
Den zweiten hochsignifikanten Gewinn brachte dann die Untersuchung nach Ermüdung, wobei wir hier die erste systematische Vergleichsuntersuchung von Befunden vor und nach Ermüdung vorlegen.

Ebenfalls gibt es bisher keine Daten, die den Einfluß der Temperatur in einem Bereich erkennen lassen, der nicht unter experimentellen, sondern unter Routinebedingungen im EMG-Labor auftreten kann. Die Erwärmung von 32°C auf 36°C wirkt sich ebenfalls günstig auf die Empfindlichkeit des Harvey-Masland-Testes aus, doch tritt dieser Effekt hinter den starken Einflüssen der Trapeziusableitung und der Ermüdung zurück.

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. In der vorliegenden Arbeit wurde der Harvey-Masland-Test (Reizmodus: 6 Stimuli bei einer Frequenz von 3/sec. und supramaximaler Stromstärke) für den M.trapezius bei Reizung des N.accessorius entwickelt und standardisiert.

2. Im systematischen Vergleich mit einer herkömmlichen Methode (Ableitung vom M.abductor poll.brevis bei Reizung des N.medianus) erwies sich die Trapeziusableitung dieser als hochsignifikant überlegen. Bei Untersuchungen in Ruhe, nach Ermüdung, sowie bei zwei verschiedenen Temperaturen stieg bei 26 Myastheniepatienten die Nachweisquote von durchschnittlich 47% am M.abd.poll.br. auf durchschnittlich 74% am M.trapezius. Wird der M.trapezius in warmem und ermüdetem Zustand untersucht, liegt sie bei 90%.
   Mit dem aus den Untersuchungen an 11 gesunden Probanden ermittelten Vertrauensbereich bis zu einem Dekrement von einschließlich -7% ergaben sich keine falsch positiven Ergebnisse.

3. Die Erwärmung der Muskeln von 32°C auf 36°C brachte eine Verbesserung der Nachweisquote um durchschnittlich 5.5% mit sich.
   Größeren Einfluß zeigte die Ermüdung mittels eines 4/sec.-Reizes von 1 Minute Länge bei submaximaler Stromstärke. Hierbei stieg die Nachweisquote signifikant um ca. 20% an. 20 Sekunden nach Ende des Ermüdungsreizes war dieser Effekt jedoch noch nicht voll ausgeprägt. Die stärksten Dekrementverschiebungen traten - bei großer Variabilität der Verläufe - um die 4. Minute nach Reizende auf.

4. Messungen der posttetanischen Facilitation schließlich ergaben in verschiedenen Reiz- und Auswertungsprogrammen zu viele falsch positive und falsch negative Befunde (zwischen ca. 40 und 70%) und waren daher zur Diagnosestellung nicht geeignet.

Die Einführung der Trapeziusableitung in die Myastheniediagnostik vermag die große Zahl falsch negativer Befunde, die bei der Untersuchung distaler Muskeln auftreten, deutlich zu reduzieren. Darüberhinaus spricht für die Wahl des N.accessorius seine oberflächliche Lage im seitlichen Halsdreieck, die ihn leicht zugänglich und mit geringer Stromstärke selektiv reizbar macht. Dies und der Umstand, daß er ausschließlich motorische Fasern führt, erklärt als weiteren Vorteil die geringe Schmerzhaftigkeit der Methode.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1 Abramsky O, Aharanov A, Teitelbaum D, Fuchs S (1975)
Myasthenia gravis and acetylcholine receptor. Effect of steroids in clinical course and cellular immune response to acetylcholine receptor. Arch Neurol (Chic.) 32, 684-687

2 Abramsky O, Aharanov A, Webb C, Fuchs S (1975)
Cellular immune response to acetylcholine receptor-rich fraction, in patients with myasthenia gravis. Clin Exp Immunol 19, 11-16

3 Adams R D, Bradley W G (1981)
Myasthenia gravis and episodic muscular weakness, 2064-2069 in: Isselbacher K J, Adams R D, Braunwald E, Petersdorf R G, Wilson J D: Harrison's principles of internal medicine; 9. Auflage, McGraw-Hill Kogakusha Ltd, Tokyo

4 Albuquerque E X, Rash J E, Mayer R F, Satterfield J R (1976)
An electrophysiological and morphological study of neuromuscular junction in patients with myasthenia gravis. Exp Neurol 51, 536-563

5 Bazett H C, McGlone B (1927)
Temperature gradients in the tissues in man. Am J Physiol 82, 415-451

6 Bergström K, Franksson C, Matell G, von Reis G (1973)
The effect of thoracic duct lymph drainage in myasthenia gravis. Eur Neurol 9, 157-167

7 Blom S, Ringqvist I (1971)
Neurophysiological findings in myasthenia gravis. Single muscle fibre activity in relation to muscular fatiguability and response to anticholinesterase. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 30, 477-487

8 Borenstein S, Desmedt J E (1973)
New diagnostic procedures in myasthenia gravis, 350-374 in: Desmedt J E: New developments in electromyography and clinical neurophysiology; Bd 1, Karger, Basel

9 Borenstein S, Desmedt J E (1973)
A double-step method for titrating myasthenic neuromuscular defects, 404-408 in: Kakulas B A: Clinical studies in myology; Teil 2, Excerpta medica, Amsterdam

10 Borenstein S, Desmedt J E (1974)
Temperature and weather correlates of myasthenic fatigue Lancet 1974/II, 63-66

11 Borenstein S, Desmedt J E (1975)
Local cooling in myasthenia. Improvement of neuromuscular failure. Arch Neurol (Chic.) 32, 152-157

12 Botelho S, Deaterly C F, Comroe J H (1952)
Electromyogram from orbicularis oculi in normal persons and in patients with myasthenia gravis. A M A Arch Neur Psych 67, 348-353

13 Botelho S, Deaterly C F, Austin S, Comroe J H (1952)
Evaluation of the electromyogram of patients with myasthenia gravis. A M A Arch Neur Psych 67, 441-450

14 Brecht K (1975)
Muskelphysiologie, 12-1 bis 12-43 in: Keidel W D: Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie; 4.Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart

15 Brown J C (1974)
Repetitive stimulation and neuromuscular transmission studies, 958-972 in: Walton J N: Disorders of voluntary muscle; 3.Aufl., Churchill-Livingstone, Edinburgh, London

16 Brown J C, Charlton J E, White D J K (1975)
A regional technique for the study of sensitivity to curare in human muscle. J Neurol Neurosurg Psychiatry 38, 18-26

17 Brown J C, Charlton J E (1975)
A study of sensitivity to curare in myasthenic disorders using a regional technique. J Neurol Neurosurg Psychiatry 38, 27-33

18 Cherington M (1968)
Accessory nerve. Conduction studies. Arch Neurol 18, 708-709

19 Churchill-Davidson H C, Richardson A T (1952)
The action of decamethonium iodide in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 15, 129-133

20 Conti-Tronconi B M, DiPadova F, Morgutti M, Missiroli A, Frattola L (1977)
Stimulation of lymphocytes by cholinergic receptor in myasthenia gravis. J Neuropath Exp Neurol 36, 157-168

21 Desmedt J E (1957)
Nature of the defect of neuromuscular transmission in myasthenic patients. "Post-tetanic exhaustion". Nature 179, 156-157

22 Desmedt J E (1958)
Myasthenic-like features of neuromuscular transmission after administration of an inhibitor of acetylcholine synthesis. Nature 182, 1673-1674

23 Desmedt J E, Monaco P (1960)
Analyse électromyographique de l'électivité possible de l'atteinte myasthénique dans certains groupes musculaires. Rev Neurol 103, 567-572

24 Desmedt J E (1961)
Neuromuscular defect in myasthenia gravis. Electrophysiological and histopathological evidence, 150-178 in: Viets H R: Myasthenia gravis; Thomas C C, Springfield/Illinois

25 Desmedt J E (1961)
Les phénomènes de facilitation et d'épuisement de post-activation dans la myasthénie grave et leur signification physiopathologique. Pathobiol Annu 9, 1149-1156

26 Desmedt J E (1966)
Presynaptic mechanisms in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 135, 209-246

27 Desmedt J E, Borenstein S (1970)
The testing of neuromuscular transmission, 104-115 in: Vinken P J, Bruyn G W: Handbook of clinical neurology; Bd.7, North Holland, Amsterdam

28 Desmedt J E (1973)
The neuromuscular disorder in myasthenia gravis, 241-304 in: Desmedt J E: New developments in electromyography and clinical neurophysiology; Bd.1, Karger, Basel

29 Desmedt J E, Borenstein S (1976)
Diagnosis of myasthenia gravis by nerve stimulation. Ann N Y Acad Sci 274, 174-188

30 Drechsler B, Vacek J (1960)
Příspěvek k elektromyografickému obrazu myasthenie - facilitační reakce u myasthenie. Česk Neurol Neurochir 23, 341-350

31 Ekstedt J (1964)
Human single muscle fiber action potentials. Acta Physiol Scand 61 (Suppl.), 226

32 Ekstedt J, Stalberg E (1967)
Myasthenia gravis. Diagnostic aspects by a new electrophysiological method. Opusc med 12, 73-76

33 Ekstedt J, Häggqvist P, Stalberg E (1969)
The construction of needle multi-electrodes for single fiber electromyography. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 27, 540-543

34 Ekstedt J, Stalberg E (1973)
How the size of the needle electrode leadingoff surface influences the shape of the single muscle fiber action potential in electromyography. Comput Programs Biomed 3, 204-212

35 Elmqvist D, Hofmann W W, Kugelberg J, Quastel D M J (1964)
An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. J Physiol 174, 417-434

36 Engel A G, Lambert E H, Howard F M (1977)
Immune complexes (IgG and C 3) at the motor end-plate in myasthenia gravis. Mayo Clin Proc 52, 267-280

37 Erb W H (1878/79)
Zur Kasuistik der bulbären Lähmungen. Über einen neuen, wahrscheinlich bulbären Symptomenkomplex. Arch Psychiatr Nervenkr 9, 336-350

38 Fahrer H, Ludin H P, Mumenthaler M, Neiger M (1974)
The innervation of the trapezius muscle. J Neurol 207, 183-188

39 Fambrough D M, Drachman D B, Satyamurti S (1973)
Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptor. Sciene 182, 293-295

40 Feltkamp T E, van den Berg-Loonen P M, Nijenhuis L E, Engelfriet C P, van Rossum A L, van Loghem J J, Oosterhuis H J G H (1974)
Myasthenia gravis, autoantibodies and HL-A antigens Br Med J 1, 131-133

41 Friedman M (1937)
The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance. Journal of the American Statistical Association 32, 675-701

42 Goldflam S (1893)
Über einen scheinbar heilbaren bulbärparalytischen Symptomenkomplex mit Beteiligung der Extremitäten. Dt Zs Nervenheilk 4, 312-352

43 Goldstein G, Whittingham S (1966)
Experimental autoimmune thymitis. Lancet 1966/II, 315-318

44 Goodgold J, Eberstein A (1977)
Myasthenia gravis and the myasthenic syndrome, 172-193 in: Goodgold J, Eberstein A: Electrodiagnosis of neuromuscular diseases; 2.Aufl., Williams & Wilkins Comp., Baltimore

45 Green D P L, Miledi R, Vincent A (1975)
Neuromuscular transmission after immunization against acetylcholine receptors. Proc R Soc Lond (Biol) 189, 57-68

46 Grob D, Johns R J, Harvey A M (1956)
Studies in the neuromuscular function. IV. Stimulating and depressant effects of acetylcholine and choline in patients with myasthenia gravis, and their relationship to the defect in neuromuscular transmission. Bull J Hopk Hosp 99, 153

47 Harvey A M, Masland R L (1941)
The electromyogram in myasthenia gravis. Bull J Hopk Hosp 69, 1-13.

48 Harvey A M, Masland R L (1941)
A method for the study of neuromuscular transmission in human subjects. Bull J Hopk Hosp 68, 81-93

49 Heinecke A, Hultsch E, Nienhaus R, Reisch A, Wingert F (1976)
Biomathematik für Mediziner, 165-167. 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

50 Hertel G, Mertens H G, Ricker K, Reuther P (1981)
Myasthenia gravis, 1.137-1.161 in: Hopf H C, Poeck K, Schliack H: Neurologie in Praxis und Klinik; Thieme-Verlag, Stuttgart, New York

51 Heuser M (1976)
Das Okulo-Aurikularphänomen. J Neurol 212, 95-99

52 Heuser M (1977)
Das Okulo-Aurikularphänomen, 98-102 in: Hertel G, Mertens H G, Ricker K, Schimrigk K: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse; Thieme-Verlag, Stuttgart, New York

53 Holm S (1979)
A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scandinavian Journal of Statistics 6, 65-70

54 Horowitz H, Genkins G, Kornfeld P, Papatestas A E (1975)
Regional curare test in evaluation of ocular myasthenia. Arch Neurol 32, 84-88

55 Hughes J R (1958)
Post-tetanic potentiation. Physiol Rev 38, 91-113

56 Humphrey J G, Shy G M (1962)
Diagnostic electromyography. Arch Neurol (Chic.) 6, 339

57 Ito Y, Miledi R, Molenaar P C, Vincent A, Polak R L, van Gelder M, Newsom Davis J (1976)
Acetylcholine in human muscle. Proc R Soc Lond (Biol) 192, 475-480

58 Ito Y, Miledi R, Molenaar P C, Newsom Davis J, Polak R, Vincent A (1978)
Neuromuscular transmission in myasthenia gravis and the significance of anti-acetylcholine receptor antibodies, 89-110 in: Lunt G G, Marchbanks R M: The biochemistry of myasthenia gravis and muscular dystrophy; Academic Press, London, New York, S.Francisco

59 Johns R J, Grob D, McGehee Harvey A (1955)
Electromyographic changes in myasthenia gravis. Am J Med 19, 679-683

60 Johns R J, Grob D, McGehee Harvey A (1956)
Studies in neuromuscular function. II. Effect of nerve stimulation in normal subjects and in patients with myasthenia gravis. Bull J Hopk Hosp 99, 125-135

61 Jolly F (1895)
Über Myasthenia gravis pseudoparalytica. Klin Wochenschr 32, 1-7

62 Kaeser H E (1974)
Beitrag der Elektromyographie zur klinischen Diagnostik. Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr 115, 201-208

63 Katz B (1958)
Microphysiology of the neuromuscular junction. A physiological "quantum of action" at the myoneural junction. Bull J Hopk Hosp 102, 275

64 Kunze K (1977)
Methods for testing neuromuscular transmission, 99-109 in: van Duijn H, Donker D N J, van Huffelen A C: Current concepts in clinical neurophysiology; N V Drukkerij Trio, The Hague

65 Lambert E H, Rooke E D, Eaton L M, Hodgeson C H (1961)
Myasthenic syndrome occasionally associated with bronchial neoplasm: neurophysiologic studies, 362-410 in: Viets H R: Myasthenia gravis; Thomas C C, Springfield/Illinois

66 Lindstrom J M, Seybold M E, Lennon V A, Whittingham S, Duane D D (1976)
Antibodies to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Neurology (Minneap.) 26, 1054-1059

67 Ludin H P (1976)
Praktische Elektromyographie, 47-49 und 120-125. Enke-Verlag, Stuttgart

68 Ludin H P, Lütschg J (1977)
Untersuchungen elektrischer und mechanischer Phänomene, 64-68 in: Hertel G, Mertens H G, Ricker K, Schimrigk K: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse; Thieme Verlag, Stuttgart

69 Matell G, Bergström K, Franksson C, Hammarström L, Lefvert A K, Möller E, von Reis G, Smith E (1976)
Effects of some immunosuppressive procedures in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 274, 659-676

70 Mayer R F, Williams I R (1974)
Incrementing responses in myasthenia gravis. Arch Neurol, 31, 24-26

71 Meadows J C, Ross-Russell R W, Wise R P (1974)
A re-evaluation of the decamethonium test for myasthenia gravis. Acta Neurol Scand 50, 248-256

72 Miledi R, Potter L T (1971)
Acetylcholine receptors in muscle fibres. Nature 233, 599-603

73 Namba T, Nakata Y, Grob D (1976)
The role of humoral and cellular immunue factors in neuromuscular block in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 274, 493-515

74 Nastuk W L, Strauss A J L, Osserman K E (1959)
Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. Am J Med 26, 394-409

75 Negri S, Caraceni T (1973)
Myasthenia gravis: parameters of the motor unit potentials and modifications induced by edrophonium chloride, 381 in: Kakulas B A: Clinical studies in myology; Excerpta medica, Amsterdam

76 Oosterhuis H J G H, Hootsmans W J M, Veenhuyzen H B, van Zadelhoff I (1972)
The mean duration of motor unit action potentials in patients with myasthenia gravis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 32, 697

77 Osserman K E (1958)
Myasthenia gravis, 75-80 und 86-89, Grune & Stratton, New York

78 Özdemir C, Young R R (1971)
Electrical testing in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 183, 287-302

79 Özdemir C, Young R R (1975)
Incrementing responses in myasthenia gravis. Arch Neurol 32, 344

80 Özdemir C, Young R R (1976)
The results to be expected from electrical testing in the diagnosis of myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 274, 203-225

81 Paton W D M, Waud D R (1967)
The margin of safety of neuromuscular transmission. J Physiol 191, 59-90

82 Pickett J B (1980)
Neuromuscular transmission, 238-264 in: Summer A J: The physiology of peripheral nerve disease; B.Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto

83 Pritchard E A B (1933)
The occurrence of Wedensky inhibition in myasthenia gravis. J Physiol 78, 3-5

84 Richman D P, Patrick J, Arnason B G W (1976)
Cellular immunity in myasthenia gravis. N Engl J Med 294, 694-698

85 Ricker K, Hertel G (1977)
Klinische Wertigkeit diagnostischer Methoden, 56-64 in: Hertel G, Mertens H G, Ricker K, Schimrigk K: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse; Thieme Verlag, Stuttgart

86 Ricker K, Hertel G, Stodieck S (1977)
Temperatureinfluß auf die neuromuskuläre Funktionsstörung, 79-82 in: Hertel G, Mertens H G, Ricker K, Schimrigk K: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse; Thieme Verlag, Stuttgart

87 Ricker K, Hertel G, Stodieck S (1977)
Influence of temperature on neuromuscular transmission in myasthenia gravis. J Neurol 216, 273-282

88 Ritzow E, Cierpka G, Ritzow H, Kwiatkowski E, Feyerherd F (1975)
Elektromyographie und Intensivtherapie bei Myasthenia gravis. Z Aerztl Fortbild (Jena) 69, 636-638

89 Rowland L P, Aranow H, Hoefer P F A (1961)
Observations on the curaretest in the differential diagnosis of myasthenia gravis, 411-434 in: Viets H R: Myasthenia gravis; Thomas C C, Springfield/Illinois

90 Santa T, Engel A G, Lambert E H (1972)
Histometric study of neuromuscular junction ultrastructure. I. Myasthenia gravis. Neurology (Minneap.) 22, 72-82

91 Scheffé H (1959)
The analysis of variance. Wiley, New York

92 Schiller H H (1977)
Einzelfaser-Elektromyographie, 68-71 in: Hertel G, Mertens H G, Ricker K, Schimrigk K: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse; Thieme Verlag, Stuttgart

93 Schumm F, Wiethölter H, Fateh-Moghadam A (1981)
Myasthenie-Syndrom unter Chloroquin-Therapie. Dtsch Med Wochenschr 51/52, 1745-1747

94 Schwartz M S, Stalberg E (1975)
Single fibre electromyographic studies in myasthenia gravis with repetitive nerve stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 38, 678-682

95 Simpson J A, Lenman J A R (1959)
The effect of frequency of stimulation in neuromuscular disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 11, 604-605

96 Simpson J A (1960)
Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scott Med J 5, 419-436

97 Simpson J A (1971)
A morphological explanation of the transmission defect in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 183, 241

98 Simpson J A (1974)
Myasthenia gravis and myasthenic syndromes, 399-411 in: Subirana A, Espadaler J M: Neurology; Excerpta medica, Amsterdam

99 Simpson J A (1974)
Myasthenia gravis and myasthenic syndromes, 653-692 in: Walton J N: Disorders of voluntary muscle; 3.Aufl., Churchill-Livingstone, Edinburgh, London

100 Slomić A, Rosenfalck A, Buchthal F (1968)
Electrical and mechanical responses of normal and myasthenic muscle. Brain Res 10, 1-78

101 Smorto M P, Basmajian J V (1972)
Disorders of neuromuscular transmission, 117-129 in: Smorto M P, Basmajian J V: Electrodiagnosis, a handbook for neurologists; Harper & Row, Hagestown, Maryland

102 Stalberg E, Ekstedt J (1973)
Single fiber EMG and microphysiology of the motor unit in normal and diseased human muscle, 113-129 in: Desmedt J E: New developments in electromyography and clinical neurophysiology; Bd.1, Karger, Basel

103 Stalberg E, Ekstedt J, Broman A (1974)
Neuromuscular transmission in myasthenia gravis studied with single fiber electromyography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 37, 540-547

104 Struppler A, Ruprecht E O (1974)
Störungen des neuromuskulären Überganges, 90-109 in: Hopf H C, Struppler A: Elektromyographie; Thieme Verlag, Stuttgart

105 Szobor A (1975)
Diagnose und Differentialdiagnose der Myasthenia gravis. Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz) 27, 747-760

106 Toyka K V, Drachman D B, Pestronk A, Kao I (1975)
Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse.
Science 190, 397-399

107 Toyka K V, Drachman D B, Griffin D E, Pestronk A, Winkelstein J A, Fischbeck K H, Kao I (1977)
Myasthenia gravis: study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. N Engl J Med 296, 125-131

108 Viets H R (1953)
A historical review of myasthenia gravis from 1672 to 1900.
The Journal of the American Medical Association 153, 1273-1280

109 Walker M B (1934)
Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1934/I, 1200

110 Willis T (1672)
De anima brutorum, 288. Oxford oder Amsterdam

111 Wolter M (1976)
Diagnostik der Myasthenia gravis. Dtsch Med Wochenschr 101, 968-970

112 Zaimis E, Maclagan J (1974)
General physiology and pharmacology of neuromuscular transmission, 68-101 in: Walton J N: Disorders of voluntary muscle; 3.Aufl., Churchill-Livingstone, Edinburgh, London

7. VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN:

a-Bgt.....	α - Bungarotoxin
ACh.....	Acetylcholin
D.....	Stärkstes posttetanisches Dekrement
d.....	Geringstes posttetanisches Dekrement
D_5.....	Dekrement vom 1. bis zum 5. Potential
E.....	Ermüdungszustand
EMG	Elektromyogramm
Epp.	Endplattenpotential
M	statistisch: Einfluß des Muskels
MAP	Muskelaktionspotential
MEpp.	Miniaturendplattenpotential
MG	Myasthenia gravis
n	Anzahl der Messungen, Probanden
P_1	Amplitude des 1. Potentials
P_5	Amplitude des 5. Potentials
PTP	posttetanische Potenzierung
R	Ruhezustand
RZS	Rangzahlensumme
s	Standardabweichung
T	statistisch: Einfluß der Temperatur
Th	Thenar, für M.abductor pollicis brevis
Tr	M.trapezius
$\bar{x}$	Mittelwert
Z	statistisch: Einfluß des Zustandes
32	Temperatur 32°C
36	Temperatur 36°C

L E B E N S L A U F

Am 3.9.1954	wurde ich, Jan Udo Fitzner, als zweiter Sohn des Prokuristen Günter Fitzner und seiner Frau Loni, geb. Scholz, in Stuttgart-Hedelfingen geboren.
1962	Einschulung in die Volksschule in Stuttgart-Feuerbach
1965	Überwechseln in die Volksschule in Markgröningen
1966-70	Besuch des Friedrich-Schiller-Gymnasiums, Ludwigsburg
1970	Nach bestandenem Landexamen, Eintritt in das ev.-theol. Seminar Maulbronn
1973	Adolf-Mann-Preis (Physik)
1974	Abitur im ev.-theol. Seminar Blaubeuren
1974/75	Zivildienst im Kreiskrankenhaus Ludwigsburg
1976	Beginn des Medizinstudiums an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
1978	Ärztliche Vorprüfung
1979	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1979/80	Medizinstudium an der Universität Glasgow/GB.
1982	Aufnahme in die Studienstiftung des Deutschen Volkes, im selben Jahr Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
27.4.1983	Bestehen des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
5.5.1983	Erteilung der Approbation als Arzt.